

# Déficit de Alfa-1 antitripsina, una causa de hepatopatía crónica comúnmente insospechada en el adulto: presentación de 9 casos con revisión de literatura

ALFA-1 antitrypsin deficiency, a commonly missed cause of chronic liver disease in the adult: presentation of 9 cases with review of current literature

Wagner Ramírez-Quesada<sup>1</sup>, Francisco Hevia-Urrutia<sup>2</sup>, Marlon Rojas-Alvarado<sup>2</sup>, Fernando Brenes-Pino<sup>3</sup>, Eduardo Alfaro-Alcocer<sup>3</sup>, Johanna Sauma-Rodríguez<sup>4</sup>, Manuel Saborío-Rocafort<sup>5</sup>, Mildred Jiménez-Hernández<sup>6</sup>, Natassia Camacho-Matamoros<sup>6</sup>, Danny Alvarado-Romero<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica.

<sup>2</sup> Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica.

<sup>3</sup> Hospital México. San José, Costa Rica.

<sup>4</sup> Hospital Calderón Guardia. San José, Costa Rica.

<sup>5</sup> Servicio de Genética Médica y Metabolismo, Programa Nacional de Tamizaje Neonatal. San José, Costa Rica.

<sup>6</sup> Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo. San José, Costa Rica

Recibido: 27.01.19

Aprobado: 15.04.19

## RESUMEN

**Introducción:** El déficit de alfa-1 Antitripsina (a1AT) es una de las enfermedades genéticas más prevalentes en el ser humano, lastimosamente como entidad clínica tiende a ser pobremente sospechada. Con más de 100 mutaciones conocidas, las que se encuentran asociadas a enfermedad hepática son los homocigotos Z en el alelo del gen a1AT que ocurre en 1 a 2000-3500 nacimientos. A diferencia de la enfermedad pulmonar donde las secuelas ocurren primordialmente por el déficit propio de la a1AT con destrucción enzimática de la microestructura de la vía aérea, el compromiso hepático ocurre por acumulo intracelular de la proteína Z mutante, que se desdobra de forma aberrante, en vez de ser secretada. Esta acumulación produce lesión celular, hepatitis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) por desencadenar una serie de eventos que culminan con la apoptosis hepatocitaria, regeneración e injuria crónica. **Materiales y métodos:** Se presentan 9 casos de pacientes que se han encontrado bajo nuestro cuidado, con edades variadas desde infantes hasta adultos mayores. **Resultados:** Cada uno con una presentación clínica distinta que va desde la elevación de enzimas hepáticas y otros como cirrosis que se han trasplantado con diagnóstico confirmatorio postquirúrgico. **Conclusión:** Se comenta acerca del manejo de la hepatopatía y su progresión a lo largo del tiempo que se han mantenido en la clínica de hígado a nuestro cargo.

**Palabras clave:** Enfermedades genéticas congénitas; Enzimas; Hepatopatías (fuente: DeCS BIREME).

## ABSTRACT

**Introduction:** Alfa 1-antitrypsin deficiency is one of the most prevalent genetic diseases in the human being, sadly it is not a commonly suspected clinical entity. With more than 100 known mutations, those associated with hepatic disease are the Z homocygote allele mutations in the gene a1AT which occur in every 2000-3500 births. Opposing to the pulmonary disease, in which de sequelae are caused by the deficit of this protein which in turn fastens the enzymatic destruction of the airway microstructure, the hepatic compromise is secondary to the intracellular accumulation of the aberrant misfolded protein. This accumulation causes cellular damage, hepatitis, fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma through activation of a series of mechanisms which culminate in hepatocitary apoptosis, regeneration and chronic cellular injury. **Materials and methods:** 9 cases of confirmed a1AT deficiency are presented, from different ages ranging from adolescence through elderly patients. **Results:** Each of one of them with different clinical presentation going from asymptomatic liver enzyme elevations to transplanted cirrhosis in which the diagnosis was post procedural. **Conclusion:** We comment about the management of the chronic liver disease and the evolution of these patients through time in the liver clinic.

**Keyword:** Genetic diseases, inborn; Enzymes; Liver Diseases (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

La a1AT es una glicoproteína sérica sintetizada en el hígado, que es parte de la familia de inhibidores de serin proteasas (SERPIN) y predominantemente funge como un inhibidor de la elastasa neutrocitaria y para otras enzimas derivadas de estas células <sup>(1)</sup>.

Entre 100-200 mutaciones han sido descritas asociadas al alelo del gen a1AT (SERPINA1) pero

la mayoría de los pacientes que manifiestan una enfermedad hepática son homocigotos para la mutación ZZ, que según nomenclatura de la OMS se denomina "PIZZ" <sup>(2)</sup>. El proceso fibrótico hepático crónico puede manifestarse desde la infancia, niñez, adolescencia o adultez con cirrosis o CHC <sup>(1)</sup>. Estudios de cohorte derivados de un tamizaje neonatal realizado en Suecia en 1960 demostró que solo 8-10% de los pacientes homocigotos manifiestan enfermedad significativa en sus primeras 3 décadas de la vida lo que ha hecho

surgir teorías acerca de un gatillo ambiental que dispara la lesión hepática <sup>(1)</sup>.

### Fisiopatología

La mutación puntual de sustitución de lisina por glutamato en la posición 342 produce la proteína aberrante que lleva a una ganancia de función tóxica para la misma <sup>(3)</sup>. Aunque los detalles moleculares en cómo ocurren los efectos proteotóxicos se desconocen a ciencia cierta, la respuesta celular al acúmulo de a1AT se ha propuesto mediante modelos animales <sup>(3,4)</sup>. Dentro de las múltiples vías intracelulares afectadas se han descrito: el compromiso de las vías de degradación proteosómicas como la ubiquitinización, así como la autofagia, que impiden una adecuada proteostasis dentro de los hepatocitos y esto induce un efecto citotóxico con acúmulo de glóbulos hepatocelulares de a1AT. Esto conduce a la inducción de genes proinflamatorios, disfunción del retículo endoplásmico rugoso por acúmulo de la proteína aberrante y esto conlleva a una destrucción hepatocitaria con fibrosis progresiva con la edad, inflamación de leve y regeneración, esteatosis leve y carcinomatosis <sup>(1,3-5)</sup>.

### Presentación clínica

La enfermedad hepática secundaria al déficit de a1AT se manifiesta en la infancia, niñez, adolescencia o incluso más tarde en la vida adulta; la presentación usual en infantes se caracteriza por ictericia en los primeros 1-2 meses de vida, con elevación de bilirrubina conjugada e hipertransaminasemia, así como hepatomegalia y en muy raros casos datos de disfunción hepática severa con hipertensión portal, con sangrado digestivo variceal, ascitis y esplenomegalia con hiperesplenismo <sup>(2,3)</sup>.

Pese a la existencia de otras variantes con fenotipo distinto, algunas con afectación pulmonar mayoritaria como la Null/Null, para los efectos de esta revisión se hará énfasis en las de que se ha demostrado mayor compromiso hepático <sup>(6)</sup>.

En los adolescentes y adultos la enfermedad hepática progresiva es poco común en aquellos pacientes jóvenes y sanos ZZ homocigotos, pero el riesgo de enfermedad hepática se incrementa conforme se avanza la edad <sup>(2)</sup>. Se ha propuesto que factores como la obesidad y el sexo masculino son factores de riesgo para la manifestación hepática en este grupo étnico <sup>(7)</sup>. Los adultos pueden desarrollar hepatitis crónica con o sin cirrosis, y los hallazgos bioquímicos e histológicos pueden ser similares a aquellos encontrados en la enfermedad hepática alcohólica, que puede llevar a errores diagnósticos <sup>(2)</sup>.

Por otro lado, la mutación S es la segunda en frecuencia que presenta relevancia clínica; por sí misma la proteína S se acumula de forma intracelular sin formar los polímeros. No obstante, ante la coexpresión con un alelo Z, los heteropolímeros SZ si se acumulan y pueden presentar un desarrollo clínico de hepatopatía crónica avanzada de forma similar a los pacientes homocigotos <sup>(8)</sup>.

Múltiples series de casos se han publicado, con la intención de elucidar la historia natural de esta enfermedad. Como es de esperarse, la supervivencia de estos pacientes se ve importantemente limitada por el compromiso pulmonar cuya aparición a su vez puede ser precipitada más prematuramente con la exposición al tabaco; algunas de las series muestran clásicamente mortalidad a los 45 años en fumadores y 65 años en no fumadores <sup>(9)</sup>. Dependiendo de la serie, la mortalidad por causa hepática (hepatopatía crónica avanzada y carcinoma hepatocelular) ronda el 10-12% <sup>(9)</sup>.

### Diagnóstico

Esta entidad clínica presenta manifestaciones variadas, por lo que su diagnóstico se basa en los resultados de análisis de laboratorio los cuales pueden ser solicitados en individuos con características sugestivas de déficit de a1AT con elevada sospecha clínica <sup>(5)</sup>.

Según guías clínicas para el diagnóstico y manejo de la deficiencia de a1AT, todo paciente con EPOC independientemente de su edad, así como paniculitis necrotizante, granulomatosis con poliangeitis, bronquiectasias de etiología no clara, hepatopatía crónica de etiología no clara o bien, antecedentes heredo-familiares de déficit de a1AT, deben estudiarse por esta condición <sup>(10,11)</sup>.

La biopsia es de utilidad para realizar el diagnóstico, con hallazgos como inflamación lobular, necrosis hepatocelular variable, fibrosis, cirrosis, esteatosis y glóbulos PAS-positivos, diastasa resistentes que pueden encontrarse en algunos de los hepatocitos <sup>(2)</sup>. Si bien es cierto estos hallazgos pueden sugerir el diagnóstico, la muestra histológica no es mandatoria para el mismo y el estándar de oro para confirmarlo es el análisis del genotipo o del fenotipo de la proteína a1AT en el suero del sujeto en cuestión en estudios de tamizaje en sangre seca, sangre completa o saliva <sup>(2,3,10)</sup>.

Se considera práctica la medición de los niveles séricos de a1AT como cribaje y luego realizar el estudio genético si el resultado es anormal en búsqueda de los alelos S y Z que representan el 95% de los casos <sup>(5)</sup>. No obstante esto debe realizarse con cuidado, ya que la a1AT es un reactante de fase aguda, y ha habido casos de mutantes SZ con niveles séricos dentro de límites

normales. Aunado a esto, el <5 % restante tendrán alelos infrecuentes, sobre todo aquellos con reducción de, disfunción o ausencia de  $\alpha$ 1AT en plasma, y estos alelos no son detectados en estudios diagnósticos de rutina y requieren secuenciación de nueva generación de SERPINA1 así como genotipaje de inhibidor de proteasa <sup>(5)</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se presentan 9 casos de pacientes, 8 adultos y un niño, que han sido diagnosticados desde el año 2007 en distintos centros de nuestro país. Se recolectan datos de manera retrospectiva en una ficha.

## RESULTADOS

Se recolectaron 9 pacientes, la edad promedio de diagnóstico de los pacientes adultos fue de 55 años siendo la biopsia el medio principal para la confirmación, ya que muchos de los pacientes fueron diagnosticados cuando la prueba genética no se encontraba disponible en nuestro país. La paciente con menor edad fue diagnosticada a los 7 meses de edad.

De estos pacientes, 2 fueron diagnosticados luego de trasplante hepático ortotópico ya que estaban clasificados como hepatopatía criptogénica que ya se encontraban sintomáticos (complicaciones de hepatopatía crónica así como hipertensión portal) que fue la razón por la consulta inicial.

Llama la atención que todos los casos a excepción de uno presentaron hepatopatía crónica avanzada al

momento del diagnóstico y en controles subsecuentes en consulta externa este paciente se ha mantenido únicamente con evidencia de esteatosis en seguimiento ultrasonográfico.

Una de las pacientes falleció menos de un año posterior al diagnóstico por complicaciones asociadas a su hepatopatía de fondo pero permitió realizar el estudio genético en sus padres.

Ambos pacientes trasplantados han evolucionado de forma satisfactoria, con niveles de transaminasas normales, con resolución de trombocitopenia y otros datos que fuesen sugestivos de HCA.

La mayoría de estos pacientes, presentaron, al momento del diagnóstico, niveles de transaminasas que no superaban 1,5 veces su valor normal, y algunos de ellos con niveles normales. Ninguno de ellos presentó prolongación de tiempos de coagulación que fuesen de significancia clínica, pero llama la atención que la fosfatasa alcalina en todos los pacientes rondaba los 2-3 veces su valor normal.

Dentro de los pacientes en que se logró realizar el diagnóstico mediante estudio genético, dos de ellos presentaron un fenotipo ZZ y dentro del estudio familiar, dos de los hijos de este fueron estudiados y se documentó un fenotipo MZ, ambos asintomáticos y sin datos sonográficos de HCA. Por otro lado, la otra paciente portadora del fenotipo ZZ, ambos padres tenían mutación MZ y SZ. Únicamente uno de los pacientes era portador de la mutación SZ.

**Tabla 1.** Resumen de características clínicas, analíticas y fenotípicas de los pacientes estudiados.

Código	Sexo	Edad	Análisis de Fenotipo*	PAS (+)	Trasplante	Síntomas	HCA	Plaquetas (cél/s/mm <sup>3</sup> )	AST/ALT (mg/dL)	TP/INR (%)	FA/GGT (mg/dL)	Niveles de A1AT	AHF
1	M	68	-	Si	Si	Si	Si	66	52/33	17.1/1.8	92/84	Normal	Hermanos con (+) Hijos con MZ
2	M	58	ZZ	Sí	No	No	No	105	56/73	79%	132/121	Normal	Hermanos con (+) Hijos con MZ
3	F	76	-	Sí	No	Sí	Sí	81	57/40	58.4/1.3	122/31	Desconocido	Desconocido
4	F	16	-	Sí	Si	Si	Si	169	52/50	88.7/0.99	150/89	Desconocido	Desconocido
5	M	62	-	Si	No	No	Sí	182	25/18	54.4/1.25	79/10	Desconocido	Desconocido
6	M	25	SZ	0	No	Sí	Sí	-	-	-	-	Desconocido	Desconocido
7	F	72	-	Sí	No	Sí	Sí	145	78/29	58/1.51	262/110	Normal	Desconocido
8	F	61	MZ	No	No	Si	Sí	-	-	-	-	Normal	Desconocido
9	F	0 y 7 meses	ZZ	0	No	Si	Sí	-	-	-	-	Bajo	Padres SZ y MZ

\* El fenotipo fue confirmado por genética molecular y por patrón de electroforesis.

PAS: Ácido periódico de Schiff, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, TP: tiempo de protrombina, INR: international normalized ratio, FA: fosfatasa alcalina, GGT: gamaglutamil transpeptidasa, A1AT: alfa 1 antitripsina, AHF: antecedentes heredo-familiares.

Por último, debido a la antigüedad de algunos de los casos, los niveles originales de a1AT se lograron documentar únicamente en 5 pacientes. Todos ellos fueron medidos mediante Cobas C311, y con niveles normales en todos los casos a excepción de uno de ellos.

## Seguimiento clínico

Al ser una enfermedad sistémica no es infrecuente que estos pacientes presenten afectación de múltiples sistemas fuera del compromiso hepático, principalmente el sistema respiratorio.

Dentro del control estándar para estos pacientes, se ha establecido que se debe realizar una espirometría de base para establecer la función pulmonar así como una anual para detectar cambios sugestivos de EPOC como reducción del FEV1, relación FEV1/FVC, datos de atrape aéreo y pérdida de la capacidad de difusión, así como una tomografía de tórax basal<sup>(5,10)</sup>. Es de gran relevancia que debe hacerse lo posible para evitar la exposición al humo de tabaco en estos pacientes para preservar la función pulmonar el mayor tiempo posible<sup>(10)</sup>.

En cuanto al control en el ámbito hepatológico en estos pacientes, se recomienda el seguimiento al menos anual con historia clínica y examen físico orientados a la búsqueda de complicaciones de hepatopatía crónica avanzada, así como análisis de laboratorio como hemograma completo, medición de transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y gamaglutamil transpeptidasa, y otras pruebas de función de síntesis hepática como albúmina y tiempos de coagulación<sup>(5)</sup>. No obstante, este tipo de seguimiento se ha puesto en discusión ya que en muchas ocasiones, los niveles de ALT tienden a mantenerse normales en individuos ZZ<sup>(12)</sup>. Así mismo, se sugiere el control ultrasonográfico basal y luego según la evolución de la hepatopatía de base en búsqueda del desarrollo de un eventual carcinoma hepatocelular en el contexto de cirrosis o sin ella<sup>(5)</sup>.

## Manejo

El manejo clínico de la enfermedad pulmonar puede orientarse mediante las guías GOLD para EPOC, con uso de agonistas  $\beta$  de acción corta y prolongada, antagonistas muscarínicos y vacunación contra influenza y neumonía, pero en cuanto a la terapia específica para esta entidad, se ha utilizado la terapia de aumento con la idea de aportar a1AT exógena para disminuir el daño neutrofílico inducido en la vía aérea, lo cual ha demostrado ser exitoso en la reducción de la pérdida de la función pulmonar<sup>(5,10)</sup>.

Al día de hoy, las opciones terapéuticas en el caso de la enfermedad hepática son escasas y se enfocan primordialmente en soporte clínico y nutricional y

manejo de complicaciones de hepatopatía crónica avanzada como tal<sup>(5)</sup>. En los estadios finales de la enfermedad el trasplante hepático es la alternativa, en su mayoría de origen cadavérico pero con experiencia clínica en donantes vivos en poblaciones pediátricas, claro está con las complicaciones esperables del mismo como las trans y postoperatorias y por la inmunosupresión crónica<sup>(5)</sup>.

Ante la ausencia de una terapia propiamente dicha para el compromiso hepático se ha intentado utilizar como posibles blancos terapéuticos como la terapia génica con uso de vectores virales/liposomales como inductores exógenos para la síntesis de a1AT<sup>(12,13)</sup>. Otros como los mecanismos intracelulares que permiten el aclaramiento de los acúmulos de la proteína mutante, así como la reducción en la síntesis de las a1AT aberrante al interferir con el ARN mensajero utilizando un ARN antisentido o de interferencia<sup>(14)</sup>.

Recientemente Turner *et al.* publicaron los resultados de un ensayo clínico, multicéntrico y aleatorizado de fase I que deseaba medir la seguridad en humanos y la eficacia de un ARN de interferencia específico contra la producción hepática de a1AT, cuyo objetivo principal era la reducción de niveles séricos de la misma tanto en sujetos sanos como mutantes ZZ<sup>(14)</sup>. Con resultados alentadores, estas opciones terapéuticas abren el portillo para que se continúen estudios y dan una luz de esperanza para estos pacientes.

## CONCLUSIÓN

A manera de conclusión, dentro de los casos confirmados, es de relevancia rescatar que 4 de estos pacientes contaban con niveles normales de a1AT, lo cual corrobora que pese a que esta se mida de forma rutinaria en el abordaje diagnóstico inicial de una HCA, muchos de los pacientes con compromiso hepático no van a contar con la mutación ZZ que se asocia a niveles bajos de a1AT.

Cabe recalcar que como se ha mencionado, la biopsia no es el estudio de elección para la confirmación diagnóstica, y que muchos de los pacientes llegan en estadios cirróticos lo cual puede hacer esta opción poco atractiva para confirmarlo, no obstante, al encontrar varios pacientes cuyo diagnóstico fue realizado por esta vía se debe tener un umbral bajo para tomar esta iniciativa.

Por otro lado, tanto la biopsia como el estudio genético, deberían incluirse en el abordaje inicial de aquellas hepatopatías cuya etiología no fuese encontrada con los estudios de rutina (virus, autoinmunidad y depósito) pese a niveles normales de a1AT medidos en suero. Esto ya que el achacar el compromiso hepático a una posible enfermedad hepática grasa no alcohólica

va en detrimento del eventual consejo genético que se pueda dar de ser un caso no diagnosticado, por tanto la sospecha clínica debe mantenerse siempre y cuando no se haya conseguido un diagnóstico definitivo de la hepatopatía en cuestión.

**Conflicto de interés:** Ninguno de los autores presenta conflicto de interés que declarar.

**Financiamiento:** No se recibió financiamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Maurice N, Perlmutter DH. Novel treatment strategies for liver disease due to  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency. *Clin Transl Sci*. 2012;5(3):289-94.
- Teckman JH, Jain A. Advances in alpha-1-antitrypsin deficiency liver disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(1):367.
- Ghose R, Chu A, Wang Y, Perlmutter DH. Mysteries of 1-antitrypsin deficiency: emerging therapeutic strategies for a challenging disease. *Dis Model Mech*. 2014;7(4):411-9.
- Perlmutter DH, Brodsky JL, Balistreri WF, Trapnell BC. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency-associated liver disease: A meeting review. *Hepatology*. 2007;45(5):1313-23.
- Greene CM, Marciniak SJ, Teckman J, Ferrarotti I, Brantly ML, Lomas DA, et al.  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2:16051.
- DeMeo DL. Genetic aspects of 1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax*. 2004;59(3):259-64.
- Bowlus CL, Willner I, Zern MA, Reuben A, Chen P, Holladay B, et al. Factors associated with advanced liver disease in adults with alpha1-antitrypsin deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(4):390-6.
- Bals R. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):629-33.
- Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson J-Å, Piitulainen E. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir Res*. 2010;11(1):44.
- Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016;3(3):668-82.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD; 2018.
- Clark VC, Dhanasekaran R, Brantly M, Rouhani F, Schreck P, Nelson DR. Liver Test Results Do Not Identify Liver Disease in Adults With  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(11):1278-83.
- Mueller C, Flotte TR. Gene-Based Therapy for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *COPD*. 2013;10(sup1):44-9.
- Turner AM, Stolk J, Bals R, Lickliter JD, Hamilton J, Christianson DR, et al. Hepatic-targeted RNA interference provides robust and persistent knockdown of alpha-1 antitrypsin levels in ZZ patients. *J Hepatol*. 2018;69(2):378-84.

### Correspondencia:

Wagner Ramírez Quesada

E-mail: wagner.ramirezquesada@gmail.com