

Estudio clínico, funcional y genético en paciente con enfisema pulmonar por déficit de alfa 1 antitripsina

Clinical, functional and genetic studies in patients with pulmonary emphysema deficit of alpha-1 antitrypsin

MSc. Dra. Mireya Fernández Fernández,¹ MSc. Dr Alfredo Jane Lara,¹ Dra. C. Beatriz Marcheco Teruel,¹¹ Lic Maria Isabel Lima Abascal¹, MSc. Dr Jorge Ortiz Roque¹

¹ Centro de Investigaciones Clínicas. Playa. La Habana. Cuba

¹¹ Instituto de Genética Clínica. La Habana. Cuba

RESUMEN

Introducción: el enfisema pulmonar por déficit de alfa 1 antitripsina es la enfermedad respiratoria hereditaria más frecuente en la edad adulta. El factor genético relacionado con la carencia de esta enzima protectora en el pulmón, es la causa del desarrollo del enfisema.

Objetivo: conocer las peculiaridades clínicas, funcionales y genéticas del enfisema pulmonar por déficit de alfa 1 antitripsina con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y su frecuencia en la población de adultos jóvenes.

Desarrollo: se presenta el caso de una paciente femenina de 47 años de edad, con el diagnóstico de EPOC que a pesar de un tratamiento adecuado y abandono total del hábito de fumar por más de 10 años, presentó a partir de esta fecha, un empeoramiento progresivo clínico y de su función pulmonar.

Resultados: el estudio de ADN para determinar genotipos fue concluyente, al obtener el genotipo Pi ZZ, y afirmar la presencia de deficiencia de alfa 1 antitripsina.

Conclusiones: se demuestra la presencia de esta entidad poco pensada y considerada, en adultos jóvenes, con diagnóstico de EPOC.

Palabras clave: enfisema, déficit de alfa 1 antitripsina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, genotipo Pi ZZ.

ABSTRACT

Introduction: Pulmonary emphysema alpha 1 antitrypsin deficiency is the most common inherited respiratory disease in adulthood. The genetic factor associated with this lack of protective enzyme in the lung, is the cause of the development of emphysema.

Objective: To know the peculiarities of pulmonary emphysema 1antitripsina alpha deficit with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their frequency in the population of young adults.

Development: The case of a female patient of 47 years old, diagnosed with COPD despite appropriate treatment and total abandonment of smoking for more than 10 years, presented from this date, a progressive worsening clinical and lung function which led to their valuation multiple hospitals in the city of Havana.

Results: The study of DNA to determine genotype was inconclusive, to obtain Pi ZZ genotype, and affirm the presence of alpha-1 antitrypsin deficiency.

Conclusions: We demonstrate the presence of this rare entity and considered thought in young adults with diagnostic of COPD.

Keyword: emphysema by alpha 1 antitrypsin deficiency, COPD, Pi ZZ genotype.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, habitualmente progresiva, asociada a una elevada y anómala reacción inflamatoria, con remodelación que afecta a las vías aéreas, parénquima y arterias pulmonares; debido a inhalación significativa y persistente de partículas nocivas o gases. Es una enfermedad prevenible y tratable que frecuentemente se asocia a otras alteraciones extrapulmonares y se manifiesta por presentar efectos sistémicos y su frecuencia oscila alrededor de un 2 % en los pacientes diagnosticados de EPOC.

La obstrucción al flujo aéreo se define por la espirometría forzada cuando el cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada (VEF₁/CVF) post-broncodilatador (salbutamol inhalado 400 mcg) es menor de 0,7 para algunos ¹ y menor del quinto percentil para otros ² lo cual evidencia una discrepancia al respecto ³.

La causa principal de la EPOC es la exposición prolongada al humo del tabaco, y continuada a productos de la combustión de biomasa en ambientes cerrados también se ha descrito el déficit homocigoto de alfa-1-antitripsina (AAT) se asocia a enfisema precoz en fumadores. El déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) es el primer factor genético relacionado con el desarrollo de enfisema.⁴⁻⁶

La AAT es una proteína con función de reactante de fase aguda, además de potentes propiedades antiinflamatorias. Su acción como inhibidor de la actividad elastasa, principalmente de los neutrófilos, ha dado lugar a la principal hipótesis sobre la fisiopatología del enfisema en el DAAT, el desequilibrio proteasa-antiproteasa, pero su espectro de acción es más amplio; se relaciona además con la

inhibición de la matriptasa implicada en algunos aspectos del aclaramiento mucociliar; inhibición de la caspasa-3 vinculada con los mecanismos de apoptosis celular y con algunos efectos antiinfecciosos. Se le atribuye función antiinflamatoria mediante la regulación de la inflamación mediada por interferón alfa y de la liberación de interleucina 10 y en condiciones que favorecen la oxidación, como la exposición al humo de tabaco o en exudados inflamatorios, la AAT pierde actividad.⁷

El DAAT no es por sí mismo una enfermedad, sino una predisposición para desarrollar enfermedades a lo largo de la vida. Existen grados de evidencia altos sobre la relación entre el DAAT, el enfisema pulmonar y diversas hepatopatías.⁶

Existe una buena correlación entre los valores de AAT en plasma medidos por nefelometría y el fenotipo, de manera que unos valores en sangre por debajo de lo normal sugieren la existencia de algún alelo deficitario.⁷

Se considera déficit grave y es a lo que habitualmente refiere la literatura científica al hablar de DAAT, a los siguientes fenotipos: SZ, ZZ y Null, donde el déficit grave se correlaciona con enfermedad pulmonar.⁷

Lo referido con anterioridad motivó a la presentación de un caso con dicha enfermedad con el objetivo de conocer las peculiaridades del enfisema pulmonar por déficit de alfa 1antitripsina (DAAT) con diagnóstico de EPOC y su frecuencia en la población de adultos jóvenes. Esta enfermedad es infradiagnosticada y cuando se llega al diagnóstico se suele hacer en fases muy avanzadas. Por este motivo es importante llamar la atención de los médicos que atienden pacientes con EPOC acerca de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de las sociedades científicas tanto la Sociedad Torácica Americana (ATS) como la Sociedad Europea Respiratoria (ERS), que indican de forma categórica que se debe realizar la cuantificación sérica de la alfa-1-antitripsina (AAT) a todos los pacientes con EPOC dentro del esquema diagnóstico habitual de esta enfermedad.⁷

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente femenina de 47 años de edad con antecedentes de asma bronquial, fumadora de 18 paquetes/año y ex-fumadora desde hace 10 años. Refiere que a partir de la fecha de abandono del hábito de fumar, comenzó con tos seca principalmente en las noches que cedía con el uso de prednisona y después expectoración amarillenta escasa pero persistente. Aproximadamente 5 años después de mantener este cuadro inicial, presenta falta de aire de empeoramiento progresivo. Se estudió por la especialidad de neumología y se diagnostica un enfisema pulmonar. A pesar de cumplir el tratamiento adecuado según el diagnóstico realizado, se mantenían los mismos síntomas, motivo por el cual fue valorada en varios centros asistenciales y neumológicos de La Habana, por deterioro de la función pulmonar e incremento de la disnea, así como el número de exacerbaciones.

Examen físico positivo. Aparato respiratorio: murmullo vesicular disminuido globalmente.

Complementarios de interés:

Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de pulmón:

Fibroenfisema pulmonar generalizado con múltiples imágenes de ausencia de parénquima pulmonar y el resto del pulmón con aspecto de vidrio deslustrado e imágenes sugestivas de bronquiectasias. Bullas de enfisema en ambos campos pulmonares. Zonas de engrosamiento pleural sobre todo en las cisuras. (Fig. 1).

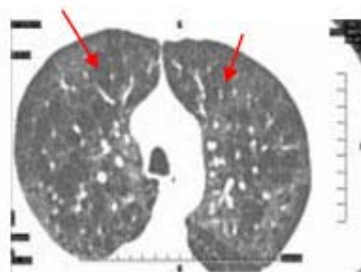


Fig. 1. TACAR simple de Tórax. Nótese las marcadas zonas de baja atenuación típicas imágenes de Enfisema Pulmonar (zonas más oscuras) en casi todo el parénquima.

Estudio de perfusión pulmonar:

Defectos periféricos de perfusión, con predominio de la actividad en los dos tercios superiores y severa hipoperfusión en las bases. La captación fue similar en ambos pulmones.

Estudio funcional respiratorio:

- Test de mecánica respiratoria:

- Espirometría forzada: disfunción ventilatoria obstructiva pura de severa intensidad según el valor del volumen espiratorio forzado en el primer segundo VEF1, con agravamiento progresivo desde 1998 hasta la fecha. Demuestra respuesta positiva significativa al aerosol de salbutamol 0,5 % 400 mcg con aerochamber. Presenta criterios de EPOC por GOLD 2011. (Fig.2).
- Volúmenes pulmonares: presenta aumento del volumen residual (VR) y de la capacidad funcional residual (CFR) por la técnica de termodilución del gas helio (GS Modular Collins) con atrapamiento aéreo y tendencia a la hiperinsuflación pulmonar, ambos parcialmente reversibles sin llegar a la normalidad post/broncodilatador.

Spirometry Pack years: 18.00 PBD: Positiva significativa (>200 ml y 12%)

	Predicted Mean	Pred. Min. (LLN.)	Pre Drug	% Predicted	Post Drug	% Predicted	%Change
FVC	3.16	> 2.52	2.25 <	71 <	2.79	88	24
FEV1	2.57	> 2.03	0.58 <	23 <	0.70 <	27 <	21
VCmax	3.16	> 2.52	2.84	90	2.84	90	
FEV1/FVC	82	> 72	26 <	32 <	25 <	31 <	-3
FEV1/VCmax	82	> 72	20 <	25 <	25 <	30 <	21
Peak Flow	6.22	> 4.39	2.29 <	37 <	2.46 <	40 <	7
FEF25-75%	2.85	> 1.64	0.17 <	6 <	0.21 <	7 <	18
FEF50/FIF50	82	66 - 98	6 <	7 <	5 <	6 <	-14
Quality Grade							

Fig. 2. Estudio de Espirometría forzada

- Test de intercambio gaseoso:

- Capacidad de difusión pulmonar (DLCO): severa disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono en reposo (DLCO) y su relación con el volumen alveolar (DLCO/VA) 24 y 28 % respectivamente.
- Saturación de oxígeno (SAO₂): 81–82 %; pulso 89–90 lat/min, sin oxígeno suplementario. SAO₂ 99 %: pulso 80 lat/min, con oxígeno suplementario.

- Test de reserva cardiopulmonar:

- Test de la marcha de los 6 min: alcanzó 217 m para un 41 % del predictivo. La saturación de oxígeno inicial fue de 85 %, durante 6 min hasta el 58 % y alcanzó una frecuencia cardiaca de 147 lat/min.

El consumo de oxígeno fue de 6,2 mL/kg/min para 1,7 METS (metabolismo energético por tiempo), lo cual se traduce en gran limitación al ejercicio.

Indice de BODE (*body mass index, airway obstruction, dyspnea, exercise capacity*): 7.

Ecocardiograma:

Signos de hipertensión pulmonar ligera, disfunción diastólica grado I.

Estudio de ADN:

Paciente homocigótica para el alelo ZZ. Los dos alelos del gen presentan la mutación responsable de la enfermedad. El resultado del genotipaje es concluyente en relación con la presencia de deficiencia de genotipo de la paciente: PiZZ

Se realiza dosificación de Alfa 1 antitripsina. Se corrobora el diagnóstico con cifras disminuidas de: 0,52 g/l (VR 170- 340 g/L).

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente con una evolución entre 10 y 12 años desde el inicio de los primeros síntomas que se presentaron entre los 35-36 años de edad. La presentación clínica no difiere de la EPOC; en el enfisema por DAAT los síntomas no se diferenciaban de la EPOC y consisten en la aparición de disnea de esfuerzo, tos, expectoración y exacerbaciones, pero con aparición de 10 a 15 años antes de lo que habitualmente se presenta en la EPOC y con un consumo de tabaco (menos de 20 paquetes/año), inferior al habitual en la población con EPOC^{4,6-8} donde la progresión clínica comienza con la suspensión del hábito de fumar (hace 10 años) y de manera especial e incrementada en los últimos 5 años.

Los estudios imagenológicos evidencian el enfisema por DAAT, como hallazgo característico el enfisema panlobulillar difuso de predominio en bases y no son frecuentes las grandes bullas. Al igual que en la EPOC la existencia de bronquiectasia es frecuente.⁴⁻⁸

En el estudio realizado en el año 2009, las exploraciones de imagen (TACAR de pulmones) detectan como hallazgo importante el enfisema panlobulillar difuso con predominio en lóbulos superiores. En el estudio correspondiente al año 2011 presentó pequeñas áreas de enfisema centrolobulillar, además del enfisema panlobulillar reportado en el estudio anterior y atrapamiento de aire a nivel del lóbulo medio, con aparición de engrosamiento broncovascular y fibrosis en bases pulmonares, con signos de bronquitis y se detecta una progresión de la enfermedad hacia lóbulos inferiores.

A nivel funcional respiratorio, las alteraciones funcionales de la mecánica respiratoria, del intercambio gaseoso y de la reserva cardiopulmonar, no difieren en el DAAT a los hallazgos que se encuentran en la EPOC clásica, no obstante en este caso resultó interesante la desproporción entre el deterioro progresivo y acelerado de las variables funcionales aún con la detección precoz de la enfermedad obstructiva y supresión durante años del agente causal.

La magnitud de la obstrucción del flujo pulmonar determina la historia natural de la enfermedad.⁹ En general la disnea y la incapacidad son importantes cuando el VEF1 es $<< 40\%$ o $<< 2L$ ^{10,11} la paciente tiene un 23 % o 0,58 L. El VEF1 está fuertemente correlacionado con la capacidad para el ejercicio y pocos sujetos con un VEF1 $<< 1,5 L$ pueden alcanzar un consumo de oxígeno superior a 20 mL/kg¹⁰ la paciente tuvo un consumo calculado de oxígeno con el test de 6 min, de 6,2 mL/kg/min. Una aceleración en la caída normal anual del VEF1 tiene mal significado.⁹

En el amplio espectro de las afecciones broncopulmonares crónicas, un aumento del volumen pulmonar absoluto se observa casi exclusivamente en la EPOC o en el asma bronquial. En el enfisema, la elastólisis pulmonar produce aumento en la capacidad pulmonar total (CPT), la capacidad residual funcional (CFR) y del volumen residual (VR); las tres variables están elevadas en la paciente con predominio de la CFR y del VR.

En adición, durante la hiperventilación del ejercicio, se suma un componente dinámico con consecuencias muy desfavorables sobre la mecánica respiratoria¹¹, la hiperinflación dinámica (atrapamiento de aire).

El mismo fenómeno se pone en evidencia al comparar cuantitativamente la capacidad vital lenta (CVL) con la forzada (CVF). El valor normal de capacidad vital lenta menos capacidad vital forzada (CVL-CVF) es igual de 100 mL a 75 mL.¹¹ Por lo que existe atrapamiento de aire por hiperinsuflación dinámica cuando la diferencia supera los 250 mL y la paciente presentó una diferencia de 460 mL (2,71-2,25).

La CPT, es el test funcional que guarda la mayor relación con el grado anatómico de hiperinsuflación pulmonar en el enfisema y la paciente presenta una TLC elevada de 114 % por el método de la termodilución del gas helio, aunque sin llegar todavía al criterio positivo que es de más del 120 %.

En los pacientes con EPOC la reducción de la capacidad de difusión para el CO (DICO) se observa en las formas predominantemente enfisematosas de la enfermedad. Por lo contrario, en los enfermos con una alteración predominante de la vía aérea, como la bronquitis crónica o el asma bronquial, la transferencia gaseosa permanece normal o casi normal. El caso presentado exhibe una muy severa disminución de la DLCO, con un 24 % en relación al predictivo.

El gen de la AAT se transmite mediante herencia autosómica codominante, de manera que cada alelo recibido de cada progenitor se expresa independientemente al 50 %. Se caracteriza por su gran polimorfismo (existen más de 100 variantes). La proteína se codifica mediante el llamado protease inhibitor locus (14q32.1), parte de un clúster de genes llamado SERPIN (serine protease inhibitor), supergén situado en el cromosoma 14.

El conjunto de variantes se denomina protease inhibitor (Pi), siglas que se usan con frecuencia para referirse a ellas. Cada variante se clasifica según su velocidad de migración electroforética: una letra asociada a su recorrido isoelectroforético (fenotipo) por orden alfabético de ánodo a cátodo, acompañado de una palabra alusiva al origen geográfico de su descubrimiento cuando hay más de una con la misma letra principal.⁷

La mayoría de las variantes proteicas no tienen significación clínica; las más comunes son la M, presente en el 95 % de la población caucásica y que se considera el fenotipo normal y las deficitarias S y Z, que dan lugar a los fenotipos: MM, MS, SS, MZ y ZZ asociados con 100, 80, 60, 58 y 15 % de la actividad de AAT. Dentro de las variantes infrecuentes, algunos alelos también implican deficiencia de AAT, como Plovel, Mmalton, Mheerlen, otros son variantes disfuncionales, como en el caso del Pittsburg y el resto son variantes nulas, es decir, que condicionan una falta total de producción de AAT, por lo que son los causantes de la deficiencia más grave.

Existen grados de evidencia altos sobre la relación entre el DAAT, el enfisema pulmonar y diversas hepatopatías, en nuestro caso no se detectó una correlación con hepatopatía. Se considera déficit grave y es a lo que habitualmente se refiere la literatura científica al hablar de DAAT, a los siguientes fenotipos: SZ, ZZ y Null. El déficit grave se correlaciona con enfermedad pulmonar como se observó en la paciente.⁷

En nuestro medio, al sospechar que el paciente presenta una EPOC severa y tratarse de una persona relativamente joven, donde el tiempo y la cantidad de cigarros fumados no se corresponde con la severidad de los síntomas, se debe sospechar que tenga una deficiencia de AAT y realizar interconsulta del caso con la especialidad de neumología, así como insistir en la realización de estudios genéticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gold executive committee. Assess and monitor disease. Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Update; 2009. 33-41.
2. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26: 948–968.
3. Quanjer HP, Millar MR, Ruppel G, Swanney MP, Crapo RO, Pedersen FP. Open Letter. The need to change the method for defining mild airway obstruction. *Prim Care Respirat J* 2010;19(3):288-291.
4. Peces GB; Albert JB; Agustí A. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2008;44:271-81.

5. López V, Jardim J, Schiavi E. Definición, epidemiología, factores de riesgo y patogenia. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) ; 2011.7-10
 6. Lara B. EPOC y déficit de alfa-1-antitripsina. Arch Bronconeumol. 2010;46(4):2-8.
 7. Vidal R, Blanco I, Casas F .Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. Arch Bronconeumol. 2006;42:645-59
 8. Leal Mursulí A, Ramos Díaz N, Castellanos González J et al. Enfisema bulloso bilateral gigante por déficit de alfa1-antitripsina. Rev Cubana Cir 2009;48(1):1-4
- Fletcher CM, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1977;1:1645.
9. American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. Am Rev Respir Dis. 1986;133:1205.
 10. Haluszka J, Chartrand DA, Grassino AE, Milic-Emili J. Intrinsic PEEP and arterial PCO₂ in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1990; 41:1194-7.

Recibido. 15 septiembre 2016

Aceptado: 3 noviembre 2016

MsC Dra *Mireya Fernández Fernández*. Centro de Investigaciones Clínicas. Playa. La Habana. Cuba. Email: mireyaff@infomed.sld.cu