

INSTITUTO DE CIENCIAS BASICAS Y PRECLINICAS "VICTORIA DE GIRON"

La deficiencia de alfa-1-antitripsina y el síndrome bronquial alérgico

Por las Lics.:

BARBARA BARRIOS GARCIA* e HILDA GRANDA IBARRA*

Barrios García, B.; H. Granda Ibarra. *La deficiencia de alfa-1-antitripsina y el síndrome bronquial alérgico*. Rev Cub Ped 55: 4, 1983.

En la literatura mundial se han realizado numerosos trabajos para definir la prevalencia de fenotipos deficientes de alfa-1-antitripsina en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas del tipo asma bronquial, bronquitis asmática y crónica y aún existen discrepancias al respecto en los resultados obtenidos. En nuestro trabajo se analizaron 110 muestras de pacientes con síndrome bronquial alérgico; se obtuvieron altas prevalencias de fenotipos deficientes de alfa-1-antitripsina, por lo que se concluye que la deficiencia de esta proteína es un factor etiológico importante a valorar en la severidad de los asmáticos.

INTRODUCCION

La deficiencia de alfa-1-antitripsina de tipo Z fue relacionada con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), como enfisema pulmonar panlobular de lóbulos inferiores.¹

El fenotipo ZZ es el que presenta una deficiencia más severa y es el asociado directamente con el enfisema pulmonar de lóbulos inferiores a partir de la cuarta década de la vida.

* Licenciada en Ciencias Biológicas. Profesora asistente. Laboratorio de Genética Médica. ICBP "Victoria de Girón".

En cuanto a los fenotipos deficientes intermedios MS, MZ, SZ y SS, existen en la literatura mundial muchas discrepancias respecto al riesgo de padecer EPOC.²

Los estudios realizados por diferentes autores respecto a la prevalencia elevada de fenotipos deficientes intermedios y las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, son escasos y contradictorios.

Sczceklik y colaboradores, en 1974,³ al estudiar pacientes asmáticos extrínsecos e intrínsecos no hallaron prevalencias elevadas de fenotipos intermedios. *Lochon y colaboradores*, en 1978,⁴ hallaron prevalencias elevadas de deficientes intermedios en pacientes con asma bronquial. En cambio, *Dunnand y colaboradores*, en 1976,⁵ hallaron prevalencias altas de fenotipos SZ en pacientes asmáticos.

Estas discrepancias pueden deberse a las metodologías usadas en la detección de deficientes de alfa-1-antitripsina; en el trabajo de *Sczceklik* se usa la técnica de capacidad de inhibición de la tripsina, la cual fue analizada en el trabajo de *Mittman*, en 1973,⁶ quien halló que ésta fracasaba en detectar algunos fenotipos deficientes, como el MS y el MP, lo que puede explicar los resultados negativos de este autor. *Lochon*, en 1978,⁴ usó la electroforesis ácida en gel de almidón y la electroforesis cruzada antígeno-anticuerpo, las cuales resultan laboriosas y costosas, por lo que sólo se analizaron 50 sujetos; esto puede explicar la ausencia de prevalencia en los resultados.

En este trabajo analizamos un grupo de pacientes con síndrome bronquial alérgico para determinar el fenotipaje de éstos y estudiar la incidencia de fenotipos deficientes en los mismos.

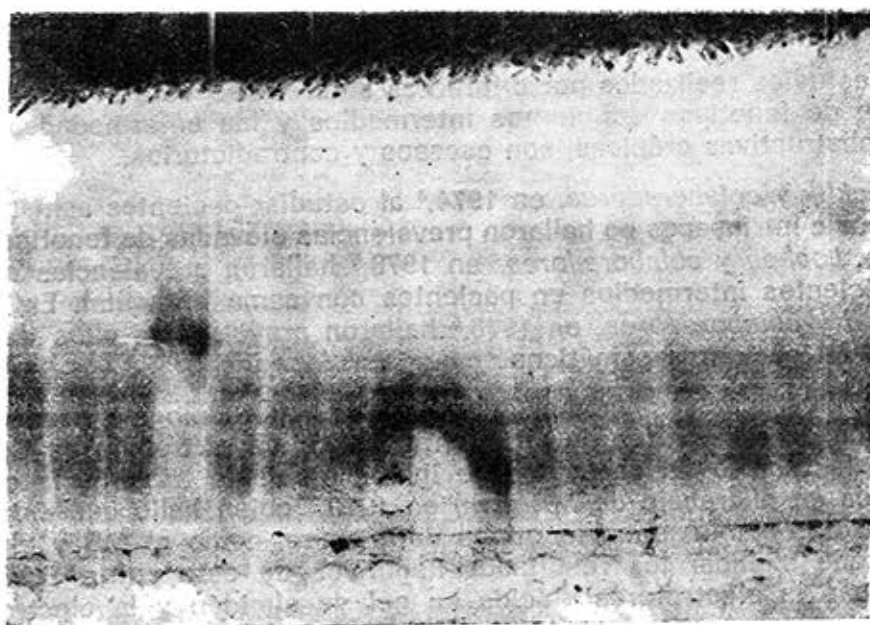
MATERIALES Y METODOS

Se analizaron 110 muestras de suero humano de pacientes que fueron atendidos en los servicios de alergia de los hospitales docentes "Carlos J. Finlay" y "Calixto García". La sangre total se obtuvo por punción venosa sin anticoagulante y separando el suero del coágulo mediante centrifugación a 3 200 revoluciones por minuto durante 1 minuto. El suero obtenido fue almacenado a -20 grados centígrados hasta su análisis.

Los criterios usados para la selección de los pacientes fueron realizados por los especialistas, sobre la base de severidad en el padecimiento e ingestión diaria de altas dosis de prednisona.

La técnica usada en el fenotipaje fue la focalización isoelectrica en gel de poliacrilamida descrita por *Arnaud*, en 1975,⁷ con la modificación del uso de papel celofán para disminuir el grosor del gel y así utilizar menor cantidad de anfólitos, descrita por *Görg y colaboradores*, en 1979⁸ (figura).

Las pruebas estadísticas usadas fueron el cálculo de chi cuadrado, para la comparación de las frecuencias fenotípicas observadas y esperadas según las frecuencias génicas de este sistema en nuestra población, y la prueba de homogeneidad mediante el estadígrafo chi cuadrado para



Figura

Fenotipos hallados por focalización isoelectrica en pacientes con síndrome bronquial alérgico. De izquierda a derecha SS; 2 MS; 2 MM; 2 MS; 3 MM; 2 MS; 3 MM y 1 MS.

analizar la homogeneidad de la muestra de población sana y la de pacientes.

RESULTADOS

De la muestra analizada se obtuvieron los siguientes fenotipos: 76 sujetos con fenotipo MM; 21 con fenotipo MS; 11 sujetos MZ; 1 sujeto con fenotipo SS y 1 con fenotipo ZZ. No se obtuvieron variantes raras.

Las frecuencias fenotípicas obtenidas de los datos anteriores fueron: 69,09% para el fenotipo MM; 19,09% para el MS; 10,00% para el MZ y 0,9% para los fenotipos SS y ZZ respectivamente (cuadro I).

El cálculo de chi cuadrado para comparar las frecuencias fenotípicas observadas y esperadas, según las frecuencias génicas de este sistema en nuestra población, dio resultados significativos (cuadros II y III).

CUADRO I

FRECUENCIAS FENOTIPICAS OBTENIDAS EN PACIENTES DE SINDROME BRONQUIAL ALERGICO DE CIUDAD DE LA HABANA POR FOCALIZACION ISOELECTRICA

Fenotipo	Número de individuos	Frecuencia fenotípica (%)
MM	76	69,09
MS	21	19,09
MZ	11	10,00
ZZ	1	0,91
SS	1	0,91
Total	110	100,00

CUADRO II

CALCULO DEL CHI CUADRADO PARA LAS FRECUENCIAS FENOTIPICAS OBTENIDAS POR FOCALIZACION ISOELECTRICA EN PACIENTES CON SINDROME BRONQUIAL ALERGICO EN CIUDAD DE LA HABANA

Genes	Frecuencia génica	Fenotipo	No. Individuos observados	No. Individuos esperados
M	0,973	MM	76	104
S	0,010	MS	21	2
Z	0,016	MZ	11	3
Total	0,999	ZZ	1	0,02
		SS	1	0,01

$$X^2 = 355,42^{**}$$

$$X^2 = 5,991$$

** Altamente significativo.

$$P = 0,05$$

2. G.1

CUADRO III

TEST DE HOMOGENEIDAD MEDIANTE ESTADIGRAFO CHI CUADRADO PARA COMPARAR LAS FRECUENCIAS FENOATÍPICAS OBTENIDAS EN LA MUESTRA DE POBLACION SANO Y PACIENTES CON SINDROME BRONQUIAL ALERGICO EN CIUDAD DE LA HABANA

Fenotipo	Población No. 1		Población No. 2		Total
	Observados	Esperados	Observados	Esperados	
MM	235	215,778	76	95,221	311
MZ	6	11,794	11	5,205	17
MS	5	18,039	21	7,960	26
ZZ	1	1,388	1	0,612	2
Total	247		110		356

$X^2 = 46,026^*$

* Significativo en $P \leq 0,001$ para 3 G.l

DISCUSION

El chi cuadrado altamente significativo nos indica la existencia de una prevalencia elevada de los fenotipos deficientes de esta proteína en pacientes con síndrome bronquial alérgico respecto a la población sana.

Los pacientes con síndrome bronquial alérgico presentan, en la generalidad de los casos, antecedentes familiares de este padecimiento. En la muestra estudiada por nosotros el 72,72% de los pacientes presentaron antecedentes familiares y sólo el 27,28% no presentaron ningún antecedente.

De los pacientes con antecedentes familiares el 59,09% lo presentó en primera consanguinidad y el 13,65% en segunda. Estas cifras unidas a la gran prevalencia obtenida por nosotros en este estudio nos permite concluir que la deficiencia de alfa-1-antitripsina resulta ser un posible factor etiológico de tipo genético, que unido a un ambiente contaminado permite el desarrollo de esta enfermedad en los individuos deficientes intermedios y severos de esta proteína.

CONCLUSIONES

Podemos exponer la alta prevalencia de fenotipos deficientes obtenidos por nosotros en los pacientes con síndrome bronquial alérgico.

La alta incidencia de esta afección en nuestro país con valores de 8,33% (*Rodríguez de la Vega, 1980, comunicación personal*), permite considerar que resulta importante el estudio del fenotipo respecto a la alfa-1-antitripsina como un criterio de valor diagnóstico en el estudio de la severidad en los asmáticos, así como la importancia de establecer un pro-

grama que permita la inclusión de la técnica de focalización isoeléctrica en el estudio sistemático de los pacientes con afecciones pulmonares de tipo obstructivas crónicas.

Agradecimientos

Deseamos agradecer la colaboración prestada por los doctores Sergio A. Casariego, Luis Alfonso, Armando Gómez García y las enfermeras Celeste Leal y Emilia Terry en la selección de los pacientes y en la obtención de las muestras.

— A las técnicas Mayra Basso, Eva Portuondo, Elaine Pérez y Ada Sarduy por su ayuda técnica.

— Al personal en general de los hospitales "Carlos J. Finlay", "Calixto García" y del departamento de Genética Médica del ICBP "Victoria de Girón".

SUMMARY

Barrios García, B.; H. Granda Ibarra. *The alpha 1-antitrypsin deficiency and the allergic bronchial syndrome.* Rev Cub Ped 55: 4, 1983.

Many works have been performed in world literature in order to determine prevalence of deficient alpha 1-antitrypsin phenotypes in patients with chronic obstructive diseases of the bronchial asthma type, asthmatic and chronic bronchitis and at yet concerning discrepancies subsist in the results obtained. In our paper, 110 samples of patients with allergic bronchial syndrome were analyzed; high prevalences of deficient alpha 1-antitrypsin phenotypes were obtained, so it is concluded that this protein deficiency is an important etiologic factor to be assessed in asthmatic severity.

RÉSUMÉ

Barrios García, B.; H. Granda Ibarra. *Le déficit d'alpha-1-antitrypsine et le syndrome bronchique allergique.* Rev Cub Ped 55: 4, 1983.

Dans la littérature mondiale l'on a réalisé de nombreux travaux visant à définir la prévalence de phénotypes déficitaires en alpha-1-antitrypsine chez des patients atteints de maladies pulmonaires obstructives chroniques du type asthme bronchique, bronchite asthmatique et chronique, et il existe encore des divergences en ce qui concerne les résultats obtenus. Dans ce travail il a été analysé 110 échantillons de patients atteints du syndrome bronchique allergique; il a été obtenu des prévalences élevées de phénotypes déficitaires en alpha-1-antitrypsine, donc l'on conclut que le déficit de cette protéine est un facteur étiologique important à évaluer dans la sévérité des asthmatiques.

BIBLIOGRAFIA

1. *Ericksson, S.: Studies of alpha-1- antitrypsin deficiency. Acta Med Scand. Supp 177: 175, 1965.*
2. *Mittman, C.: The Pi Z phenotypes. Is it significance risk factor development of chronic obstructive pulmonary disease? Am Rev Respir Dis 118: 649, 1978.*
3. *Sczceklik, A.; B. Rurowska y cols.: Serum alpha-1-antitrypsin in bronchial asthma. Am Rev Respir Dis 109: 487, 1974.*
4. *Lochon, B; D. Vercaigne; C. Lochon; M. Fournier; J. P. Martin: Emphysème lobulaire. Relations avec le taux d'alpha-1-antitrypsine sérique, le phénotype Pi et le système HLA. Nouv Presse Med 7: 1167, 1978.*
5. *Dunnand, P.; D. J. Cropp; E. Meddleton: Severe obstructive lung disease in a 14 year old girl with alpha-1-antitrypsin deficiency. J Allerg y Clin Immunol 57 (6): 615, 1976.*

6. *Mittman, B; T. Barbela; J. Lieberman*: Antitrypsin deficiency and abnormal protease inhibitor phenotypes. Arch Environ Health 27: 201, 1973.
7. *Arnaud, C.; Crettsel*: The detection of Pi System variants by analytical thin layer electrofocusing in Polyacrilamide Gel. Applic Note LKB, 1975.
8. *Görg, A.; W. Postel; R. Westeimer*: Ultrathin layer horizontal electrophoresis, isoelectric focusing and protein mapping in Polyacrilamida gels in cellophane. Berlin, New York, Walter de Gruyter & Co., 1980.

Recibido: 29 de julio de 1982.

Aprobado: 4 de noviembre de 1982.

Lic. *Bárbara Barrios García*
Departamento de Genética Médica
ICBP "Victoria de Girón"
Calle 146 No. 3102 esq. Ave. 31. Playa,
Ciudad de La Habana.