

## LA DEFICIENCIA DE ALFA-1-ANTITRIPSINA COMO CAUSA DE ENFERMEDAD HEPATICA CRONICA EN LA INFANCIA

INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA

*Dra. Trini Fragoso Arbelo,\* Dr. Carlos Castañeda Guillot,\* Dra. Bárbara Barrios García,\*\* Lic. Aracely Cendán Cordovi,\*\*\* Dr. Gueorgui Skumkov Nikolov\*\*\*\* y Dr. Eduardo Sagaró González\**

### RESUMEN

Se presentan 4 pacientes con deficiencias de alfa-1-antitripsina (alfa-1-At), basado en diagnóstico clínico, bioquímico, laparoscopia y estudio histomorfológico del hígado; 3 de ellos con antecedentes de colestasis neonatal, con diagnóstico de hepatitis crónica activa el primero; el segundo evolucionó hacia una hipertensión portal precoz con cirrosis hepática y muerte a los 2 años y medio, y el tercero hacia una recuperación clínica, endoscópica e histica. El cuarto paciente con hepatomegalia como forma de presentación y diagnóstico de hepatitis crónica activa. Todos los pacientes tenían disminución sérica de alfa-1-At, presencia de inclusiones ácido peryódico de Schiff (PAS) positivas resistentes a la diastasa en el citoplasma de los hepatocitos y fenotipo del sistema Pi ZZ. El estudio familiar del fenotipo de los padres resultó un patrón heterocigótico (MZ) y los hermanos normales (MM). Se insiste en el diagnóstico de esta enfermedad en todo niño con colestasis neonatal o enfermedad hepática antes de los 5 años de edad.

\* Especialista de II Grado en Gastroenterología. Instituto de Gastroenterología.

\*\* Candidata a Doctora en Ciencias Médicas. ISCMH.

\*\*\* Licenciada en Bioquímica. Instituto de Gastroenterología.

\*\*\*\* Profesor Docente de Anatomía Patológica, Sofia, Bulgaria. Asesor Científico del Departamento de Anatomía Patológica Hospital Clínico-quirúrgico Docente "General Calixto García".

## INTRODUCCION

La alfa-1-antitripsina (alfa-1-At) es una proteína del suero humano cuya función es inhibir<sup>1</sup> a las proteasas, como la tripsina, la quimiotripsina, la elastasa y otras.

En 1967 se descubrió que la síntesis de alfa-1-At estaba regulada genéticamente por un sistema de alelos múltiples, el cual se denomina sistema proteasa inhibidor (Pi), del cual se conocen hasta el momento 30 alelos diferentes.<sup>1-5</sup>

Desde que se describieron los primeros pacientes en 1969,<sup>6</sup> se han documentado muchos casos de enfermedad del hígado asociada con una deficiencia de alfa-1-At, especialmente en lactantes y niños.<sup>1-3</sup> El fenotipo normal es MM, siendo el ZZ el único asociado con la enfermedad del hígado.<sup>1,2</sup>

Los individuos con esta deficiencia genética tienen concentraciones séricas muy disminuidas de alfa-1-At, y desarrollan (entre el 50 y el 60 % de estos individuos) enfisema, con un comienzo en la edad adulta temprana y del 10 al 20 % desarrollan una enfermedad importante del hígado que comienza en la infancia y se manifiesta por<sup>7</sup> colestasis neonatal y cirrosis hepática precoz antes de los 5 años de edad.

## MATERIAL Y METODO

Se presentan 4 pacientes en edad pediátrica con historia de enfermedad hepática a los cuales se les realizó estudio clínico, bioquímico, laparoscopia e histomorfología del hígado.

En nuestra serie se determinó deficiencia del alfa-1-At, basado este diagnóstico en los siguientes métodos:

1. Electroforesis de las proteínas séricas.
2. Determinación del fenotipo del sistema Pi por enfoque isoeléctrico en geles ultrafinos de poliacrilamida según el método de Kueppers con modificaciones.<sup>4</sup>
3. Determinación cuantitativa de alfa-1-At sérica usando como sustrato benzil arginina-p-nitranilida (BAPNA), según el método de Bieth<sup>8</sup> (rango normal:  $1.50 \pm 30$  UTI/mL).
4. Estudio histopatológico con coloración de ácido peryódico de Schiff (PAS) con digestión de diastasa.<sup>9</sup>
5. Estudio familiar del fenotipo Pi.

## PRESENTACION DE LOS CASOS

### CASO 1

Paciente D. M. R., lactante masculino de la raza blanca, con colestasis neonatal, que evolucionó satisfactoriamente a los 4 meses, con diagnóstico por laparoscopia y biopsia hepática de hepatitis neonatal. Posteriormente, a los 5 años, por aminotransferasas elevadas se reinvestiga y se constata

por laparoscopia y biopsia hepática una hepatitis crónica activa (HCA) con ligera fibrosis, se demuestra en las 2 biopsias inclusiones citoplasmáticas en los hepatocitos PAS positivos diastasarresistentes, así como niveles bajos de alfa-1-At (0,85 UTI/mL) y fenotipo Pi ZZ.

Evolutivamente se mantiene asintomático con ligera esplenomegalia por ultrasonografía sin signos ecográficos ni endoscópicos de hipertensión portal.

## CASO 2

Paciente Y. P. M., lactante masculino de la raza blanca, con colestasis neonatal, durante 3 meses, con hepatoesplenomegalia precoz con diagnóstico endoscópico de colestasis neonatal e histomorfológico de hepatitis neonatal con marcada fibrosis. A los 10 meses se le realiza nueva biopsia hepática por la evolución tórpida y se comprueba cirrosis hepática, evoluciona clínicamente hacia una hipertensión portal precoz con sangramiento digestivo y muerte a los 2 años y medio.

Se demostró fenotipo Pi ZZ, niveles bajos de alfa-1-At (0,30 UTI/mL) y las inclusiones citoplasmáticas PAS positivas resistentes a la diastasa en los hepatocitos.

## CASO 3

Paciente J. V. S., lactante masculino de la raza blanca con colestasis neonatal, que antes de los 3 meses evoluciona satisfactoriamente con estudio laparoscópico e histomorfológico normal con niveles bajos de alfa-1-At (0,85 UTI/mL), fenotipo Pi ZZ e inclusiones citoplasmáticas PAS positivas resistentes a la diastasa en el citoplasma de los hepatocitos. Se mantiene asintomático y con ultrasonografía normal.

## CASO 4

Paciente B. G. C., de 5 años de edad, del sexo masculino, de la raza blanca, que ingresa con hepatomegalia aislada con antecedentes de hepatoesplenomegalia desde los 2 años, sin haber nunca presentado colestasis, que se diagnostica por laparoscopia y biopsia hepática como hepatitis crónica activa y por hallarse un fenotipo Pi ZZ se le realiza cuantificación de alfa-1-At con niveles de 0,57 UTI/mL y se comprueban las inclusiones citoplasmáticas en los hepatocitos PAS positivos, diastasarresistentes.

Evolutivamente se mantiene asintomático con curvas de bromosulfaleína afectada, ligera esplenomegalia por ultrasonografía sin dilatación del eje esplenoportal ni signos endoscópicos de hipertensión portal.

El resultado de los hallazgos clínicos, endoscópicos, histopatológicos y bioquímicos de estos 4 pacientes, se muestra en las tablas 1 y 2. Es de señalar que ninguno presentaba alteraciones pulmonares y las electroforesis

de las proteínas en suero tenían la alfa-1-globulina en el límite inferior normal (rango normal: 0,10 a 0,18 g %).

Los padres de los 4 pacientes mostraron un patrón heterocigótico del fenotipo del sistema Pi (MZ) y los hermanos normales (MM) (tabla 3).

**TABLA 1. Hallazgos clínicos, endoscópicos e histopatológicos de los pacientes con deficiencia de alfa-1-antitripsina**

No. de casos	Edad de diagnóstico	Sexo	Cuadro clínico	Laparoscopia	Histología hepática
(1) D.M.R.	8 años	M	Colestasis neonatal  HCA	Colestasis neonatal  HCA	Hepatitis neonatal  HCA
(2) Y.P.M.	2 1/2 años	M	Colestasis neonatal  Hipertensión portal precoz  Muerte	Colestasis neonatal	Hepatitis neonatal  Cirrosis hepática
(3) J.V.S.	1 1/2 años	M	Colestasis neonatal	Normal	Normal
(4) B.G.C.	7 años	M	Hepatomegalia  HCA	HCA	HCA

**TABLA 2. Elementos de diagnóstico de los pacientes con deficiencia de alfa-1-antitripsina**

No. de casos	Niveles alfa-1-At (1,50 $\pm$ 30 UTI/mL)	Fenotipo Sistema Pi	PAS + diastasa (inclusiones citoplasmáticas)
(1) D.M.C.	0,85	ZZ	+
(2) Y.P.M.	0,36	ZZ	+
(3) J.V.S.	0,85	ZZ	+
(4) B.G.C.	0,57	ZZ	+

Leyenda: UTI/mL: unidad de tripsina inhibida por mL.

**TABLA 3. Estudio familiar del fenotipo del sistema Pi de los pacientes con deficiencia de alfa-1-At**

Pacientes	Padre	Madre	Hermano
(1) D.M.R.	M <sub>1</sub> Z	M <sub>1</sub> Z	M <sub>1</sub> M <sub>1</sub>
(2). Y.P.M.	M <sub>1</sub> Z	M <sub>2</sub> Z	No
(3) J.V.S.	Fallecido*	MZ	No
(4) B.G.C.	M <sub>1</sub> Z	M <sub>1</sub> Z	M <sub>1</sub> M <sub>1</sub>

\* 2 tíos maternos = MZ y MM.

## DISCUSION

La deficiencia de alfa-1-At se señala como causante del 13 al 40 % de todas las colestasis del lactante,<sup>1,5,10,11</sup> lo que coincide con nuestro informe, pues 3 de nuestros pacientes tienen diagnóstico de colestasis neonatal.

Según Hadchouel<sup>9</sup> pudiera establecerse una correlación entre el curso clínico evolutivo y los rasgos histicos del estado inicial: primero, cuando la fibrosis es ligera, todas las manifestaciones clínicas desaparecerán; segundo, cuando la fibrosis es extensa, se desarrollará temprano la cirrosis hepática con hipertensión portal.

Posteriormente, Alagille<sup>2</sup> correlaciona no sólo los rasgos histopatológicos, sino los clínicos, para considerar signos de mal pronóstico de la enfermedad la persistencia del ictero después del sexto mes de edad, la presencia precoz de esplenomegalia, hepatomegalia de consistencia firme, persistencia de anormalidades de la función hepática, así como fibrosis portal precoz en el estudio histopatológico del hígado en estos pacientes con colestasis neonatal.

Nuestros pacientes demuestran la evolución de acuerdo con los hallazgos referidos, pues el primero se mantiene con diagnóstico de HCA en inactividad; el segundo evolucionó hacia una hipertensión portal precoz, con cirrosis hepática y muerte a los 2 años y medio con gran fibrosis portal desde la colestasis inicial, y el tercero evolucionó hacia la recuperación clínica e histica. El cuarto paciente, sin antecedentes de colestasis, se mantiene evolucionando como el primero.

El diagnóstico puede sospecharse por la clínica, la electroforesis de las proteínas séricas que muestran una alfa-1-globulina disminuida o ausente, disminución de los niveles séricos de alfa-1-At, pero debido al amplio

rango de estos niveles en los distintos fenotipos, la mayoría de los investigadores prefiere determinar el fenotipo del sistema Pi.<sup>1,2,4,5</sup>

Debido a que estas técnicas son complejas y pueden presentar dudas en su interpretación, es recomendable realizar un estudio familiar para asegurar el fenotipo con mayor precisión.

La presente comunicación es para insistir en el diagnóstico de esta enfermedad en todo niño con colestasis neonatal o enfermedad hepática antes de los 5 años de edad.

## SUMMARY

This paper deals with the cases of four patients, who present deficiency of alpha<sub>1</sub>-antitrypsin (alpha<sub>1</sub>-At), according to clinical and biochemical diagnosis, laparoscopy and histomorphologic study of the liver. Three of these patients had history of neonatal cholestasis, with diagnosis of active chronic hepatitis the first one; the second patient evolve toward an early portal hypertension, with hepatic cirrhosis, and died at 2 1/2 years; the third patient evolved toward a clinical, endoscopic and histologic recovery. The fourth patient underwent hepatomegaly as form of presentation and diagnosis of active chronic hepatitis. All the patients showed serum decrease of alpha<sub>1</sub>-antitrypsin, presence of positive periodic acid-Schiff (PAS) inclusions resistant to diastase in the cytoplasm of hepatocytes and system Pi ZZ phenotype. The familial study of the phenotype of parents and siblings showed heterozygous (MZ) and normal (MM) patterns, respectively. Emphasis is made on the diagnosis of this disease in all child with neonatal cholestasis or hepatic disease before being five years old.

## RESUME

Les auteurs présentent 4 malades porteurs d'un déficit d'alpha-1-antitrypsine (alpha-1-At), sur la base du diagnostic clinique, biochimique, laparoscopique et histomorphologique du foie. Trois patients avaient des antécédents de choléstase néonatale: avec diagnostic d'hépatite chronique active le premier. Le deuxième a évolué vers une hypertension portale précoce avec cirrhose hépatique qui ont abouti à la mort de l'enfant au bout de 2 ans et demi; le troisième a évolué vers une récupération clinique, endoscopique et tissulaire. Le quatrième patient montrait une hépatomégalie comme forme de présentation et diagnostic d'hépatite chronique active. Tous les malades montraient un taux d'alpha-1-At sérique diminué, présence d'inclusions d'acide périodique de Schiff (PAS) positives résistantes à la diastase dans le cytoplasme des hépatocytes et phénotype du système Pi ZZ. L'étude familiale du phénotype des parents a révélé un pattern hétérozygote (MZ) et des frères normaux (MM). Il faut envisager le diagnostic de cette maladie devant tout enfant présentant une choléstase néonatale ou une maladie hépatique avant l'âge de 5 ans.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. MOWAT, A. P.: Liver disorders in childhood. Butterworth, London, Ed. Chap. 1979, p. 42.

2. ALAGILLE, D.: Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 4:(1): 115. 1984.
3. FISHER, R. L.; L. TAYLOR; S. SHERLOCK: Alpha-1-antitrypsin deficiency in liver disease. The extent of the problem. *Gastroenterology* 71: 646-651, 1976.
4. FRAGOSO ARBELO, T. ET AL.: Valor de la determinación del fenotipo, del sistema Pi en la deficiencia de alfa-1-antitripsina (Al-At). *Rev Cubana Pediatr* 58 (3): 315, 1986.
5. RODRIGO SAEZ, L. ET AL: Deficiencia de alfa-1-antripsina: Descripción de nuestra casuística de 24 casos. *Rev Esp Ap Dig* 62 (3): 209, 1982.
6. SHARP, H. ET AL.: Cirrhosis associates with alpha-1-antitrypsin deficiency. A previously unrecognized inherited disorder. *J Lab Clin Med* 73: 934-, 1969.
7. CARRELL, R. W. ET AL.: Structure and variation of Human alpha-1-antitrypsin. *Nature* 298: 329, 1982.
8. BIETH, J.: Determination de la capacité de inhibition tripsique du serum humain normal. *Enzimol Biol Clin* 10: 243, 1969.
9. HADCHOUEL, M.; M. GAUTIER: Pathologie liver changes in alpha-1-antitrypsin deficient infants (pi ZZ Phenotype). *Liver Diseases in Infancy and childhood*. Ed Samiel R. Berenberg, 1979, p. 46.
10. SVEGER, T.: Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200 000 infants. *N Engl J Med* 294: 1316, 1976.
11. VIERLING, J. M.: Epidemiology and Clinical course of liver diseases: Identification of candidates for hepatic transplantation. *Hepatology* 4 (1): 845, 1984.

Recibido: 18 de junio de 1988. Recibido 30 de junio de 1988.

Dra. Trini Fragoso Arbelo. Instituto Nacional de Gastroenterología. Calle 25 No. 503 entre H e I. Ciudad de La Habana, 10400, Cuba.