

DÉFICIT ALFA-1 ANTITRIPSINA



Ponente: Cristina Cacace Richart

Tutor: Dr. Fernando Clemente (Gastroenterología Pediátrica)

PRESENTACIÓN DEL CASO

1. Motivo de consulta

Niña de 10 años en seguimiento por el Servicio de Gastroenterología Pediátrica por presencia de esteatohepatitis en el contexto de un síndrome metabólico



2. Antecedentes Personales

- Embarazo, parto y periodo perinatal sin incidencias
- 06/2019: **Exéresis de craneofaringioma** supraselar
Hemiplejía izquierda residual con mejoría en últimos días
En tto con Levetiracetam y Nimodipino
- **Hipotiroidismo central** en tto con Eutirox
- **Déficit de ACTH** en tto con hidrocortisona
- **Diabetes insípida** en tto con desmopresina

Antecedentes Familiares

- Padres y hermanos sanos
- No hipercolesterolemia ni enf. CVS en familia

3. Proceso actual



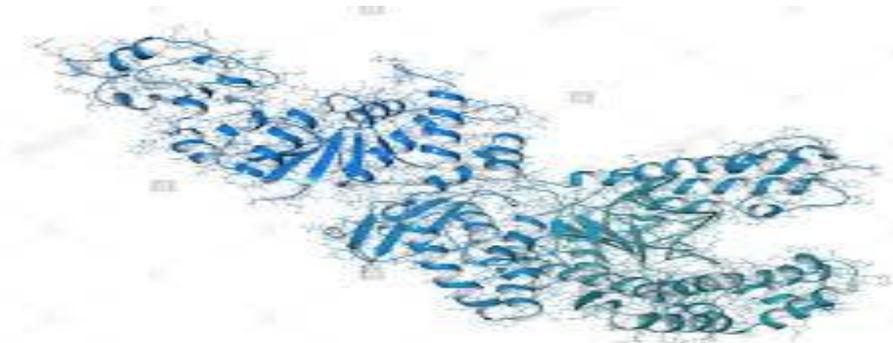
- En seguimiento por **síndrome metabólico**:
 - sobrepeso grado I
 - hiperglucemia
 - hipertrigliceridemia
 - hdl-c disminuido
 - resistencia a la insulina
- metformina + dieta
- **Esteatohepatitis** en control mediante analíticas, ecografías y espectrometrías periódicas. En una revisión se detectan **niveles de Alfa-1-antitripsina de 53** (90-200) y se decide realizar **estudio genético**

4. Pruebas diagnósticas



Estudio de las variantes alélicas del gen AAT mediante PCR a tiempo real y análisis de curvas/picos meleting

RESULTADO: genotipo heterocigoto para la mutación c. T9628A y la mutación c. G11940A . Alelo Pi* S mutado en combinación con alelo Pi*Z mutado confiere riesgo aumentado de enfisema.



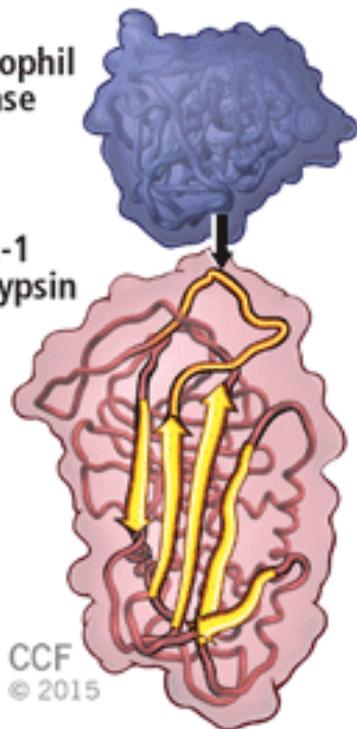
¿ EN QUÉ CONSISTE EL Déficit alfa-1 AT?

- Afecta a 3 millones de personas.¹
- El gen se transmite por herencia mendeliana simple autosómica **codominante**.
- Muy polimorfo:
 - Variantes genéticas normales (PiM)
 - Variantes alélicas nulas (Pi null)
 - Variantes alélicas deficientes (PiS y PiZ)
 - Variantes alélicas disfuncionales

➔ **HETEROCIGOTO SZ**

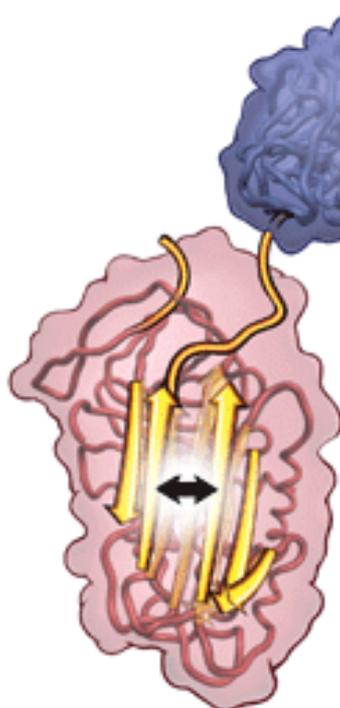
Neutrophil
elastase

Alpha-1
antitrypsin

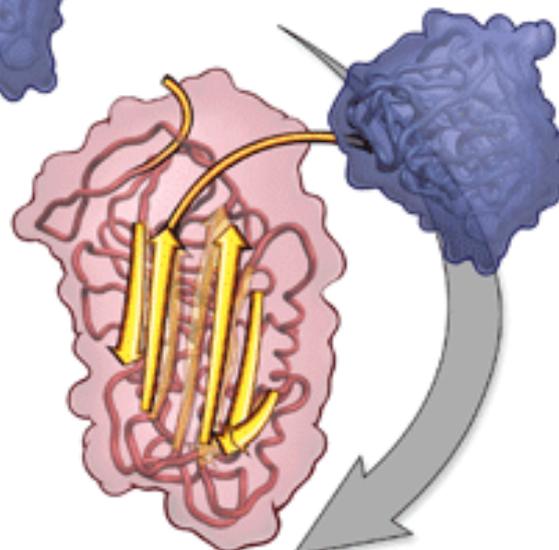


CCF
© 2015

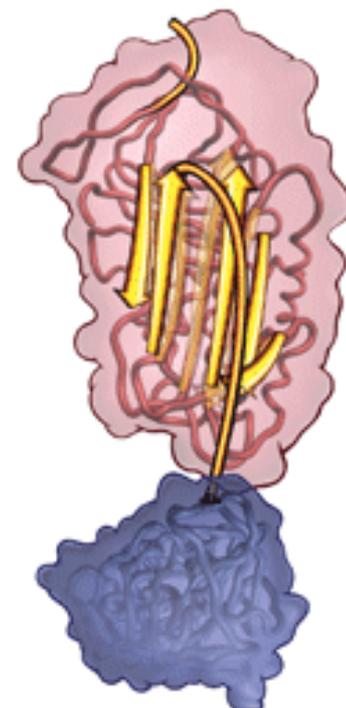
Elastase binds
to the reactive
center of alpha-1
antitrypsin molecule



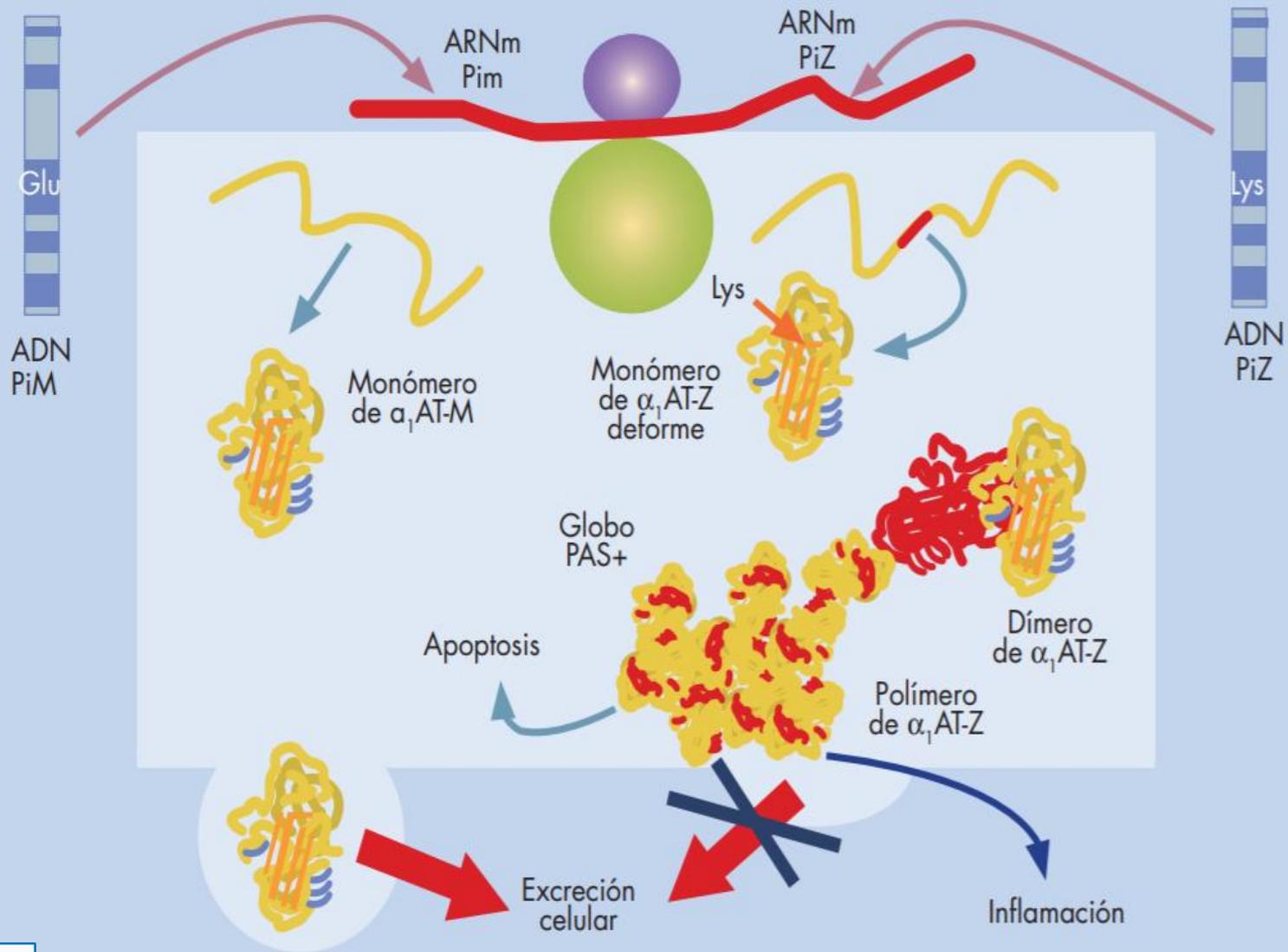
Reactive center
is cleaved



Cleaved reactive loop
snaps back with
elastase attached



Both molecules
bound and inactivated



6. Evolución

Spanish Registry of Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency; Comparison of the Characteristics of PISZ and PIZZ Individuals (2015).²

- ✓ **COHORTE DE 448 PACIENTES.** (8'2 % diagnosticados en la infancia)
- ✓ **CONCLUSIONES:**
 - Daño pulmonar es PIZZ \geq PISZ
 - Enfermedad hepática PIZZ \leq PISZ
 - Mortalidad y necesidad de trasplante PIZZ \geq PISZ

2. Retrospective analysis of children with α -1 antitrypsin deficiency. European Journal of Gastroenterology & Hepatology (2018).³

20 niños con alelos Pi fueron seguidos entre 12-101 semanas.

- El riesgo de enfermedad hepática crónica es del 75% (potencialmente mortal es menos del 5%).
- Fibrosis y cirrosis se observan en 2-3%.
- Mayor predisposición enfermedad vírica.

5. Tratamiento



- 1) Se debe realizar **seguimiento**.
- 2) **Prevenir** factores de comorbilidad: obesidad, tabaco, alcohol, vacunación hepatitis A y B, precaución con medicación...
- 3) **Glicerol o el 4-fenilbutirato** no han demostrado utilidad.⁴
- 4) **Terapia génica y el trasplante de hepatocitos ¿?**
- 5) **TRASPLANTE DE HÍGADO:** resultados excelentes. No recurrencia y no desarrollo de enfermedad pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solís-Herruzo JA, Solís-Muñoz P. Déficit de alfa-1 antitripsina. GH Continuada. 2009;8(1):44-48
2. Lara B, Miravittles M. Spanish Registry of Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency; Comparison of the Characteristics of PISZ and PIZZ Individuals. COPD. 2015;12(sup1):27-31
3. Comba A, Demirbaş F, Çaltepe G, Eren E, Kalayci A. Retrospective analysis of children with α -1 antitrypsin deficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018;30(7):774-778
4. Teckman JH. Lack of effect of oral 4-phenylbutyrate on serum alpha-1-antitrypsin in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency: a preliminary study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;39:34-7