

---

## MEDICINA AL DIA

---

### ENFISEMA PULMONAR POR DEFICIT DE ALFA 1 ANTITRIPSINA

Dr. Federico H. Mejía Biaggi  
Pneumólogo

#### GENERALIDADES:

El enfisema pulmonar constituye una de las tres entidades clasificadas como Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas, las otras dos son el asma y la bronquitis crónica. Para definir el enfisema tenemos que hacerlo necesariamente en términos anatomopatológicos, para esta definición hemos tomado la de La American Thoracic Society, que expresa "El enfisema pulmonar es una entidad patológica, caracterizada por un aumento superior al normal del tamaño de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, ya sea por dilatación o por destrucción".

#### FACTORES ETIOLOGICOS:

- 1.— Acción de ciertas enzimas.
- 2.— Factores congénitos.
- 3.— Infecciones pulmonares.
- 4.— Hábito de fumar.

De estos factores etiológicos, solo analizaremos el concerniente al de la acción de las enzimas sobre el parenquima pulmonar y el desarrollo ulterior de enfisema.

En 1963 Laurell y Ericksson descubrieron la asociación existente entre cierto tipo de enfisema y la disminución de

una enzima en el suero de estos pacientes, esta enzima era la Alfa 1 Antitripsina. Esto aportó nuevas consideraciones en el sentido de la etiología de la enfermedad, abrió nuevos campos para la investigación, respondió algunas preguntas que hasta la fecha permanecían conflictivas con relación al enfisema pulmonar. Porque algunos individuos no fumadores padecían la enfermedad? Porque no todos los fumadores desarrollaban la enfermedad? Al descubrirse la asociación entre la Alfa 1 y al enfisema, estas preguntas pudieron ser contestadas.

### PROPIEDADES:

La Alfa 1 es una glicoproteína, producida en el hígado, está formada por una cadena simple de polipéptidos, con 4 cadenas de carbohidratos, su peso molecular es de alrededor de 54,000.

Esta glicoproteína tiene como función proteger al parenquima pulmonar de la acción proteolítica de ciertas enzimas, tales como: Tripsina, quimiotripsina, elastasa pancreática, plasmina, trombina, proteasas bacterianas, calicreína, proteasas leucocitarias, colagenasas, renina, uroquinasa, factor de Hageman, etc., todas ellas son capaces de digerir el parenquima pulmonar, en ausencia de Alfa 1 Antitripsina.

La enzima tiene una vida media de aproximadamente una semana, luego comienza a catabolizarse en el hígado, su concentración normal en sangre es de  $300 \pm 32$  mg/100 ml., su dosificación puede hacerse de una forma directa y de una manera indirecta. Al dosificarla en suero, podemos medir la capacidad de inhibir la tripsina, ahí estamos dosificándola de una manera indirecta. La capacidad de inhibir la tripsina (CIT), no es propia de la Alfa 1, esta es responsable por un 90 o/o, al 10 o/o restante es dado por la Alfa 2 globulina.

Podemos encontrar la Alfa 1 antitripsina en ciertos fluidos de cuerpo, como son: secreción bronquica, lágrimas, secreción biliar, secreción del oído, linfa, saliva, calostro, leche materna, líquido de la vesícula biliar, en el moco cervical, en el semen, líquido amniótico, plaquetas, líquido duodenal, etc.

### FENOTIPOS:

Fagerhol identificó más de 11 alelos, para este factor, los agrupó en el sistema Pi (proteasa inhibidor), ya se han identificado más de 26 alelos.

El fenotipo de la molécula de Alfa 1 se determina por:

1.— Electroforesis en gel agar, conteniendo anticuerpos específicos contra la Alfa 1.

2.— Electroforesis del suero, la proteína migra en tres bandas principales y cinco menores.

El gen normal principal se denomina  $Pi^M$ , y el gen deficiente más frecuentemente identificado es el  $Pi^Z$ , los valores más bajos de actividad sérica de antitripsina se asocian con el fenotipo homocigótico ZZ. Otra variante frecuente es la  $Pi^S$ , otras son: F, I, P, V, W, y la X, solo la variante Z se ha asociado en forma definitiva con la predisposición al enfisema pulmonar. La variante anormal Z, parece incapaz de responder a insultos fisiológicos, como sucede en ciertas condiciones en que puede aumentar la concentración de Alfa 1,

así el estado homocigótico ZZ siempre se encuentra en niveles bajos.

Para la clasificación de los individuos se hace en función de los niveles de la capacidad de inhibir la tripsina (CIT), así tenemos que:

A)— Son homocigóticos deficientes aquellos con niveles menores de 30 o/o de CIT.

B)— Son heterocigóticos deficientes aquellos con niveles de hasta 80 o/o de CIT.

C)— Son homocigóticos normales aquellos con niveles superiores al 80 o/o de CIT.

Los individuos con niveles bajos de Alfa 1, tienen también niveles bajos de CIT y sus familiares pueden ser clasificados en base a la CIT, así, también los descendientes de los homocigóticos deficientes tienen estados de deficiencia intermedia, por lo tanto se puede decir que estos genes son codominantes.

### PATOLOGIA:

En los estados inflamatorios e infecciosos pulmonares, hay liberación de endoproteasas leucocitarias para digerir los restos de estos estados, esto sucede manteniendo la integridad del parenquima pulmonar, esta integridad está directamente relacionada con los niveles de Alfa 1 antitripsina, ella es capaz de inhibir la acción de las enzimas proteolíticas que son liberadas en las condiciones de inflamación e infección pulmonar, pero no es capaz de inhibir la acción de las enzimas que provienen del *Proteus Vulgaris* y del *Estafilococo Aureus*.

Estas suposiciones tienen una base firme al ser demostrado experimentalmente. La papaína es una poderosa enzima proteolítica, sabemos que el suero humano es incapaz de inhibir su acción proteolítica, como el suero de algunos animales, el experimento fue éste, se instilaba de manera masiva papaína por vía endotraqueal a perros, esto provocaba hemorragia y digestión tisular, apareciendo lesiones de tipo enfisematosas en el pulmón, en aproximadamente en 4 á 5 días, en cambio, si la instilación fuese de manera gradual, menos intensa, sucede que aparece una respuesta inflamatoria y aparecen lesiones de tipo enfisematoso en un tiempo mucho mayor, aproximadamente 6 á 7 semanas. Esto nos puede sugerir que la papaína puede actuar provocando inflamación y que las enzimas proteolíticas sean las responsables del surgimiento del enfisema.

La teoría de la producción de enfisema, fue elaborada por Hermann y Miercher, ellos toman como punto de partida que las proteasas Leucocitarias extraídas de la expectoración purulenta, son capaces de digerir el tejido pulmonar normal y que el suero es capaz de inhibir esta acción. Así el grado de esta inhibición guarda estrecha relación con los niveles de Alfa 1 en suero. Ellos suponen que la Alfa 1 es la única responsable de esta acción.

Los niveles intermedios de Alfa 1 protegen al tejido pulmonar hasta cierto grado, pues los niveles bajos de Alfa 1 son superados por la acción de las enzimas proteolíticas en condiciones de infecciones pulmonares agudas y a repetición. Aquí debemos resaltar el daño que ofrecen los fumadores a sus pulmones, sabemos que en los fumadores hay un porcentaje mayor de Leucocitos, estos tienen alrededor de 10 á 15 o/o

más que los no fumadores, sabiendo que el pulmón funciona como un leucostato, el parenquima pulmonar de ellos, estará expuesto a una mayor cantidad de enzimas proteolíticas leucocitarias, además que los fumadores tienen:

- a) — Más infecciones pulmonares.
- b) — Macrófagos alveolares deficientes.
- c) — Aumento de las secreciones pulmonares.

Así ellos exponen sus pulmones a padecer de infecciones a repetición, a un aumento en la cantidad y acción de las enzimas proteolíticas.

Individuos con deficiencia intermedia serán más susceptibles de desarrollar enfisema en la dependencia del hábito de fumar.

La obstrucción de las vías aéreas dependientes del hábito de fumar, no se relaciona con la deficiencia de Alfa 1. Alteraciones en la difusión y en la perfusión han sido encontradas en un 15 o/o de los pacientes con deficiencia de Alfa 1, y un 4 o/o de los portadores con niveles normales. Stevens encontró hiperinsuflación y pérdida de las fuerzas elásticas en la mayoría de los individuos asintomáticos con niveles intermedios de Alfa 1, que tenían flujos espiratorios normales. Así el cigarrillo se relaciona más con la obstrucción, apareciendo las señales iniciales del enfisema en los que poseen déficit de Alfa 1.

Ericksson en su trabajo encontró una frecuencia de heterocigóticos de 4.7 o/o y 0.6 o/o de homocigóticos deficientes, su conclusión en relación a la asociación de homocigóticos deficientes y enfisema, fue que solo ocurría en 1 o/o de los pacientes enfisematosos. Estos datos tienen gran valor, ya que sabiendo que una de las características de los portadores de enfisema por déficit de Alfa 1, es el surgimiento precoz en el apareamiento de los síntomas, debemos sospechar la enfermedad cuando encontramos enfisema en individuos jóvenes, más aún cuando estos individuos nunca han fumado.

Condiciones que pueden aumentar la CIT:

- a) — Embarazo.
- b) — Infecciones pulmonares agudas.
- c) — Aplicación de la vacuna tifoidea.
- d) — Estrógenos.
- e) — Fumantes.

En las mujeres, la CIT se encuentra un poco más alta, se relaciona con los niveles de estrógenos, por esto se supone que las mujeres desarrollan con menor frecuencia el enfisema pulmonar, ya que los estrógenos estabilizan la membrana de las lisosomas y previenen la liberación de las endoproteasas. También los fumadores tienen concentraciones mayores de CIT, pues de alguna manera tratarán de proteger sus pulmones. Algunas personas pueden duplicar y hasta triplicar sus niveles de CIT, como es el caso de la administración de estrógenos, en los procesos neoplásicos y en otros procesos inflamatorios.

#### PARTICIPACION HEPATICA:

En 1968 Sharp notó que en los pacientes en que se realizaba electroforesis de proteínas, habían algunos con notables deficiencias que no pertenecían a los adultos, eran de niños afectados de cirrosis. El examen por microscopía electró-

nica mostró que en los hepatocitos de estos niños habían depósitos de un material anormal, y que guardaban una relación antigénica con la alfa 1. Estaban relacionados con el estado Pi Z, y presentaban ictericia obstructiva, en 11 o/o y un 6 o/o tenía alguna anomalía física o laboratorial, sugiriendo que alguna enfermedad hepática se desarrollaría posteriormente, continuaron observando a estos niños y ocurría una hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina directa en un plazo de aproximadamente tres meses.

Luego Lieberman demostró que en los adultos también poseían esos blóbulos anormales en sus hepatocitos, que estos individuos eran del fenotipo Z, sugiriendo que ellos podrían tener un mecanismo defectuoso en la liberación hacia el torrente circulatorio de Alfa 1.

#### CONCLUSIONES:

A pesar que el descubrimiento de la asociación del enfisema y la deficiencia de Alfa 1, aportó grandes avances en relación a la etiopatogenia de la enfermedad, sería sumamente costoso la detección de los casos y como vimos que la enfermedad se presenta en un porcentaje bajo de los enfisematosos, no se recomienda hacer muestreos en poblaciones sanas para la detección de los casos, se trata de individualizarlos.

La asociación de cirrosis infantil y la deficiencia de Alfa 1, tiene interés para investigación de los familiares.

Dentro de las medidas profilácticas, se recomienda a los que padecen la enfermedad y a los familiares, abstenerse del hábito de fumar. También se ha estado investigando un medicamento que pueda favorecer la secreción hepática de Alfa 1 hacia el torrente circulatorio, esto todavía está en fase de investigación, el descubrimiento de este medicamento sería la mejor arma para combatir la enfermedad.

Se ha pensado en el transplante de hígado, pero todos sabemos en la fase en que se encuentran este tipo de medidas. Dentro de las medidas profilácticas se recomienda evitar en lo posible las infecciones pulmonares, evitar el uso del cigarrillo, y evitar cualquier condición que pueda favorecer el desarrollo de enfermedades hepáticas.

También se ensayó con la administración de estrógenos, pero los resultados no fueron alagadores.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.— Ericksson, S.: Acta Méd. Scand. 177 (Suppl. 432) 1, 1965.
- 2.— Fogerhol, M. K. y Laurell, C. B. Prog. Med. Genet., 7: 96—1970.
- 3.— Fallat, R., Powell, M. K., Kueppers, F. y col. Chest, 59 (Suppl) 205, 1971.
- 4.— Lieberman, Mittman, C. y Kent, J. R. J. A. M. A. 217: 1187, 1971.
- 5.— Kueppers, F. and Black, L. F. Alpha-antitrypsin and its deficiency. Am. Rev. Resp. Dis. 110: 176, 1974.
- 6.— James E. D., Carrell R. W. Alpha 1 antitrypsin deficiency in New Zealand. N. Z. Med. J. 81: 461—467, 1975.
- 7.— Kanner, R. E.; Klauber, M. R. Pathologic patterns of chronic obstructive pulmonary disease in patients with normal and deficient levels of alpha 1 antitrypsin. Am. J. Med. 54: 706, 1973.
- 8.— Martorama, P. A. & Share, N. N. Effect of human alpha 1 antitrypsin on papain induced emphysema in the hamster. Am. Rev. Resp. Dis. 113: 607, 1976.
- 9.— Morse, J. O. Alpha 1 antitrypsin deficiency. New Engl. Jor. Med. 299: 19. 1045—1049, Nov. 1978.