

# Etiología infrecuente de hipertransaminasemia: déficit de alfa-1 antitripsina

## *Hipertrasaminasemiaren ez-ohiko etiologia: alfa 1 antitripsinaren defizita*

S. Garcia de Eulate Urdapilleta,  
E. Jauregui Benito, A. Calvo Saez,  
Z. Garcia Casales, S. Maeso Méndez

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Araba

### RESUMEN

**Introducción:** El déficit de alfa-1 antitripsina (A1AT) es una entidad autosómica codominante y produce enfermedad hepática y pulmonar (infrecuente en la infancia). El alelo normal es PiM, y los deficientes más frecuentes PiS y PiZ. Las principales manifestaciones clínicas del déficit grave de A1AT son la hepatopatía y el enfisema pulmonar en la edad adulta. El objetivo es presentar un caso de déficit de A1AT para reconocer la sintomatología y las estrategias de manejo en la evolución clínica.

**Observación clínica:** Presentamos el caso de una niña de 5 años, asintomática, que presentó hallazgo casual de hipertransaminasemia (GPT de 248 U/L). Ante persistencia de dicho hallazgo, se completó estudio con serologías víricas, anticuerpos antitransglutaminasa, ceruloplasmina, alfa-1 antitripsina y ecografía abdominal. Los niveles de alfa-1 antitripsina estaban disminuidos (30 mg/dl), por lo que se realizó el genotipo, compatible Pi tipo ZZ, realizando el diagnóstico de déficit de alfa-1 antitripsina. En la ecografía abdominal destacaba discreto aumento difuso de la ecogenicidad hepática, sin otros hallazgos. Se derivó a Neumología Infantil para valoración y realizar espirometría que resultó normal. Actualmente, continúa en seguimiento por Gastroenterología Infantil y Neumología Infantil para realizar controles seriados.

**Discusión:** La hipertransaminasemia es frecuente en la edad pediátrica y puede estar relacionada con múltiples causas. La causa más frecuente suelen ser las infecciones, pero se debe realizar un estudio completo en los casos pertinentes. La detección de déficit A1AT es importante para asesorar a las familias y concienciar en los hábitos de vida saludables, mejorando así la supervivencia.

**Palabras clave:** Déficit de alfa-1 antitripsina; Hipertransaminasemia; Genotipos PI\*ZZ; hepatopatía y enfisema pulmonar.

### INTRODUCCIÓN

El déficit de alfa-1 antitripsina es una enfermedad genética, autosómica codominante y

produce enfermedad hepática y pulmonar. La alfa-1 antitripsina es una glucoproteína cuya función fundamental es inhibir las proteasas neutrofílicas, especialmente la elastasa leucocitaria.

El alelo normal es PiM, y las variantes patogénicas más frecuentes son PiS y PiZ. Las principales manifestaciones clínicas del déficit grave de AAT (asociado a los genotipos PI\*ZZ y PI\*SZ, principalmente) son la enfermedad hepática y pulmonar, siendo independientes y tienen mecanismos patogénicos diferentes.

En cuanto a la clínica digestiva, en el neonato y lactante podemos encontrar ictericia colestásica, hepatitis neonatal y enfermedad hemorrágica tardía. Sin embargo, en los niños pueden presentar hepatomegalia asintomática y elevación de transaminasas.

Por otro lado, la actividad proteolítica de la elastasa de los neutrófilos provoca destrucción alveolar, causando enfisema pulmonar en la edad adulta, especialmente en fumadores, por la baja concentración de la proteína. Es infrecuente que los niños presenten afectaciones pulmonares.

El diagnóstico se obtiene mediante la cuantificación de alfa-1 antitripsina y precisa realizar estudio genético para determinación del genotipo para la confirmación.

En cuanto al tratamiento, es fundamental la monitorización clínica y analítica sanguínea cada 3-6 meses, ecografía abdominal anual y vacunación frente VHA y VHB. Es importante dar recomendaciones en relación con el tabaco y la exposición a tóxicos pulmonares ambientales. Los adultos con afectación pulmonar pueden beneficiarse de la administración de alfa-1 antitripsina intravenosa y del trasplante pulmonar en casos de insuficiencia pulmonar.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Presentamos el caso de una paciente de 5 años, sin antecedentes médicos de interés, en la que se detecta hallazgo casual de hipertransaminasemia (GPT de 248 U/L) en la analítica preoperatoria previa a la colocación de drenajes transtimpánicos. Resto de la analítica sin

hallazgos significativos. Los días previos a la extracción presentaba proceso infeccioso vírico y se encontraba asintomática desde el punto de vista digestivo. Se decide repetir la analítica, objetivándose leve aumento de GPT 63 U/L y GOT: 66 U/L.

Ante persistencia de la hipertransaminasemia, se completa estudio con serologías de citomegalovirus, Epstein-Barr y Herpes Simplex virus 1 y 2, Parvovirus B19, *Toxoplasma gondii*, hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C, con resultados normales y se solicita anticuerpos antitransglutaminasa, ceruloplasmina y alfa-1 antitripsina. En la analítica de nuestra paciente destaca hipertransaminasemia (GGT 68, GPT 88) y niveles bajos de alfa-1 antitripsina, de 30 mg/dl. Además, se realiza ecografía abdominal, observándose discreto aumento difuso de la ecogenicidad hepática. Sin otros hallazgos significativos.

Por lo que, ante la sospecha de déficit de alfa-1 antitripsina, se repite los niveles de alfa-1 antitripsina, persistiendo niveles bajos de 28 mg/dl y se solicita genética. Presenta la variante deficitaria PiZ en homocigosis y el genotipo del paciente sería compatible con Pi\*ZZ, confirmándose el déficit alfa-1 antitripsina. Se realiza estudio familiar y ambos progenitores presentan genotipo Pi\*MZ.

Dado que el alelo PiZ produce un déficit grave de alfa-1 antitripsina que se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad pulmonar, se deriva a Neumología Infantil. A nivel respiratorio se encuentra asintomática. No ha presentado episodio de bronquiolitis, broncoespasmo ni neumonías. Por lo que se realiza espirometría con resultados normales y se dan recomendaciones sobre el tabaquismo pasivo y exposición a tóxicos pulmonares ambientales. Además, fue valorada por preventiva para completar vacunación. A pesar de estar

correctamente vacunada según el calendario infantil para su edad, presentaba anticuerpos de superficie titulado del virus de hepatitis B de 9 mUI/ml, por lo que se realiza vacunación del virus de la hepatitis A y B.

Actualmente, permanece en seguimiento por Gastroenterología Infantil y Neumología Infantil, encontrándose asintomática. Se realiza monitorización de la función hepática cada 6 meses con analítica sanguínea y ecografía-doppler y espirometría anual.

## DISCUSIÓN

La hipertransaminasemia es un hallazgo frecuente en pediatría, que puede asociarse a múltiples causas, por lo que el diagnóstico diferencial es amplio. Mientras que en los lactantes la causa más frecuente se considera las infecciones víricas, respiratorias o gastrointestinales, en los niños más mayores son las infecciones por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr.

La anamnesis y la exploración física son esenciales para orientar la sospecha clínica y valorar los indicadores de gravedad. A nivel analítico, se debe repetir la analítica a las 2-4 semanas desde su detección para confirmar la hipertransaminasemia. En el estudio inicial, se realiza el estudio serológico viral y la ecografía abdominal. Ante la persistencia de hipertransaminasemia, precisa un estudio completo para detectar etiologías concretas, como hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, déficit de lipasa ácida lisosomal, defectos de la síntesis de ácidos biliares, trastornos congénitos de glicosilación o defectos del ciclo de la urea.

Nuestra paciente presentaba una mutación homocigoto Z, confirmándose el déficit

de alfa-1 antitripsina. La alfa-1 antitripsina inhibe la proteasa de los neutrófilos que son reclutados en el pulmón durante infecciones o procesos inflamatorios, por lo que su déficit provoca destrucción alveolar y predispone al desarrollo de enfisema panacinar en la vida adulta. Por otro lado, el déficit alfa-1 antitripsina produce proteínas anormales y se acumulan dentro del hepatocito agrupadas en polímeros, causando lesión hepática. Por lo tanto, puede causar hepatopatía, debido a la toxicidad de los polímeros, con progresión a cirrosis y a insuficiencia hepática.

En casos excepcionales, puede ocasionar pancreatitis, vasculitis sistémica o inflamación de los vasos sanguíneos.

La detección de déficit A1AT permite asesorar a las familias y concienciar en los hábitos de vida saludables. Además, hay un elevado número de niños con sintomatología respiratoria que no se pueden atribuir al déficit, ya que no son específicos de esta patología, y se conoce que la incidencia de problemas respiratorios en los niños Pi\*ZZ es similar a la de la población general.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Legarda Tamara M, Balmaseda Serrano EM. Déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023; 1: 317-26.
2. Lara Gallego B, Castillo Carullón S, Martínez Martínez MT, García Reymundo M, Miravittles M. Características de los casos incluidos en el Registro Español de Pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina. 2016; 84(4): 233-4.
3. Escribano A, García G, Cabero MJ, Codoñer P, Dasi F, López-Manzanares J. Guía para familiares de niños con déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).