

ALFA-1-ANTITRIPSINA EN NIÑOS CON INFECCIONES CRÓNICAS DEL APARATO RESPIRATORIO

A.C.J. EZEKE, MD (CD Juárez), Ph. D. (Lond.)
y ANJALI SHERMA, M.B., B.S., M.D. (Rohtak)

Department of Clinical Pathology. College of Medical Sciences.
University of Calabar. Calabar, Cross River State. Nigeria.

En 22 niños, 13 niñas y 9 niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 12 años, con infecciones respiratorias crónicas, se observaron niveles séricos de alfa-1-antitripsina entre 17,1 y 290 mg/dl, en comparación con los de un grupo control, entre 205 y 290 mg/dl. Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre los niños con infecciones crónicas del aparato respiratorio y los del grupo control. Dado que los pacientes con niveles bajos de alfa-1-antitripsina mostraban un esquema de enfermedad que los distinguía del grupo control, se concluyó que los niveles séricos de alfa-1-antitripsina constituyen un factor importante en la patogénesis de las enfermedades pulmonares crónicas.

Arch Bronconeumol 1985; 21:257-261

Alpha-1-antitrypsin (AAT) in children with chronic respiratory tract infections

Twenty-two children from chronic respiratory tract infections, 13 females and 9 males between 6 months to 12 years were found to have serum alpha-1-antitrypsin levels ranging from 17.1-290 mg/dl as compared with control 205-440 mg/dl. There was a significant difference ($p < 0.01$) between the children with chronic respiratory tract infections and control. Since the patients with decreased alpha-1-antitrypsin had a pattern of disease which distinguished them from control group, it could be concluded that serum levels of alpha-1-antitrypsin is an important factor in the pathogenesis of chronic pulmonary disease.

Introducción

La alfa-1-antitripsina es una glucoproteína con un peso molecular de 54.000, que contiene un 12,5 % de carbohidratos. Comprende la mayor porción de la banda de alfa₁ en la electroforesis con acetato de celulosa. La alfa-1-antitripsina tiene la capacidad de inhibir diversas proteasas en el plasma humano, incluyendo la tripsina, quimotripsina, elastasa, colagenasa y trombina, y su concentración en plasma se encuentra bajo control genético. El inhibidor de la alfa-1-proteasa (IP_{α1}) actúa en la regulación de los enzimas proteolíticos, especialmente de la elastasa de los granulocitos¹. La presencia de un exceso de elastasa en las estructuras alveolares puede tener como resultado la digestión del tejido elástico pulmonar². Se ha observado la presencia prácticamente invariable de enfisema pulmonar en personas de más de 40 años las cuales eran homocigóticas debido a este defecto hereditario de proteína plasmática³⁻⁶.

En diversos trabajos se ha descrito heterocigotos deficitarios en antitripsina en la enfermedad obstructiva pulmonar^{3-5,7-9}. En un trabajo reciente¹⁰ cinco pacientes con déficit grave de inhibidores de proteasas (fenotipo ZZ) recibieron 4 g de IP_{α1} (17,5 % purificada) por vía endovenosa a intervalos semanales durante 4 semanas, lo cual mantuvo los niveles del inhibidor a 70 mg/dl, apenas la mitad de la concentración normal verificada, y la actividad efectiva de la antielactasa en el aparato respiratorio inferior. En la actualidad se produce a gran escala una alfa-1-antitripsina simple, de bajo costo, y relativamente pura¹¹. Evans et al¹², en 1970, y Omene et al¹³, en 1970, utilizaron la determinación del inhibidor de proteínasa sérica en la monitorización de neonatos con riesgo de desarrollar un síndrome de sufrimiento respiratorio idiopático, y demostraron una reducción en la concentración del inhibidor de la proteasa sérica en niños con el síndrome de sufrimiento respiratorio idiopático.

Calabar, con una población de alrededor de 0,1 millones de habitantes, es la capital de Cross River State en Nigeria, y está localizada en el litoral

Recibido el 4-9-1985 y aceptado el 15-6-1985.



TABLA I

Características clínicas de los pacientes con niveles bajos de alfa-1-antitripsina

Paciente	Edad	Sexo	Valores de AAT mg/dl	Diagnóstico clínico	Tos productiva	Disnea
1	6 años	H	30,5	Neumonía L, AB	++++	4
2	1.3 meses	H	106,8	Neumonía B	++	1
3	6 meses	H	79,4	Neumonía B	+	2
4	6 años	M	24,8	Neumonía L	+++	4
5	10 años	M	17,1	Neumonía B	+++	2
6	4 años	H	41,3	Neumonía B	—	1
7	7 años	M	92,6	Neumonía B	+	—
8	1.8 meses	M	92,6	TB, derrame pleural	+	2
9	6 años	H	35,0	Neumonía L	+	3
10	6 meses	H	141,2	Neumonía L, bronquitis	—	3
11	5 años	M	153,6	Neumonitis bilateral	++	3
12	1.6 meses	M	183,0	Efusión pleural, AB	—	—
13	9 años	H	29,0	Neumonía L	+	—
14	12 años	M	17,1	AB, neumonía L	+++	4
15	7 años	M	137,2	Asma, derrame pleural	+++	4
16	6 meses	M	24,8	Efusión pleural	+	2
17	3 años	M	114,0	Bronconeumonía	++	2
18	1.4 meses	M	147,0	Bronconeumonía	—	2
19	10 años	H	92,6	Neumonía L	—	3
20	5½ años	M	290,0	Bronconeumonía	++	1
21	3½ años	M	196,0	Neumonía B	—	1
22	12 años	H	145,2	TB	+++	2

AB = Asma bronquial. B = Bronquial. L = Lobar. TB = Tuberculosis.

de bosque con abundancia de lluvias, cerca del Océano Atlántico. No tenemos conocimiento de que se haya publicado en la literatura información sobre los niveles séricos de alfa-1-antitripsina y su asociación con los pulmones y la cirrosis hepática en esta parte del país.

Este estudio se realizó con el fin de determinar la correlación entre los niveles de alfa-1-antitripsina y las infecciones crónicas del aparato respiratorio en niños de Nigeria.

Material y métodos

El presente trabajo fue realizado en 22 niños con edades comprendidas entre 6 meses y 12 años, en la unidad de pediatría del Hospital Clínico de la Universidad de Calabar, durante un período de 18 meses (enero 1981-junio 1982). Estos niños presentaban infecciones crónicas del aparato respiratorio. El diagnóstico de las enfermedades respiratorias crónicas se basó en los hallazgos clínicos y radiológicos. Todos los niños de este grupo han sido hospitalizados en más de cuatro ocasiones durante el período de duración de este estudio, debido a enfermedades respiratorias. Las muestras para control se obtuvieron de niños de las mismas edades que llegaron al departamento para revisiones rutinarias.

Determinación de la alfa-1-antitripsina

Los niveles séricos de alfa-1-antitripsina se calcularon mediante una concentración baja (LG) y placas de Tri-Partigen adquiridas a la firma Hoechst. Para la proteína standard de Hoechst se utilizó plasma standard (humano) liofilizado. La alfa-1-antitripsina standard (Hoechst (Nig.) Ltd.) se diluyó en

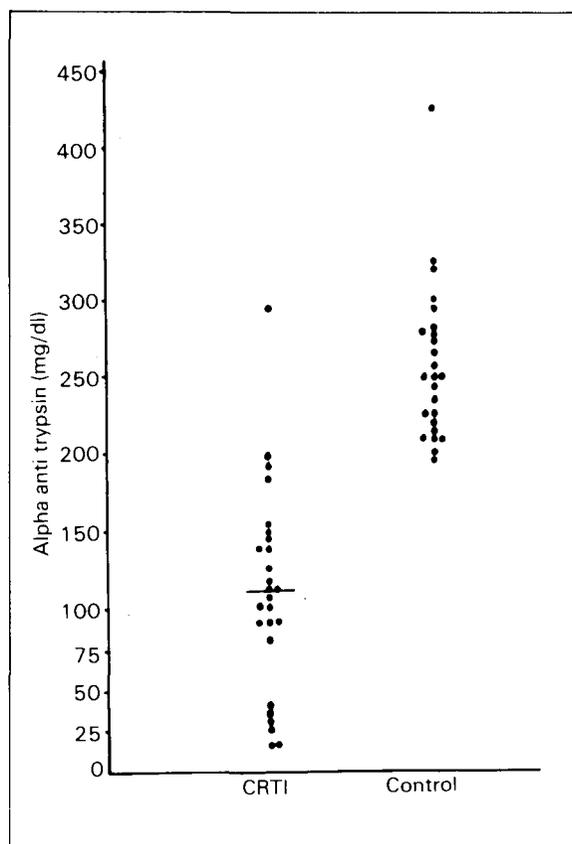


Fig. 1. Niveles de alfa-1-antitripsina en niños con enfermedades crónicas del aparato respiratorio y en controles.



concentraciones 1:2, 1:5 y 1:10 y se utilizó en la curva de dilución. El cuadro del diámetro del anillo de precipitación se representó frente a la concentración del antígeno. Los valores de la concentración de AAT se determinaron a partir de las curvas.

Resultados

Observaciones clínicas

En 16 de nuestros pacientes con enfermedades crónicas del aparato respiratorio se observó tos con producción purulenta. Los análisis microbiológicos del esputo revelaron la presencia de los siguientes organismos: *Streptococcus pneumoniae*, *Staph. aureus*, *M. tuberculosis*, y *K. pneumoniae*. La presencia de tos productiva no pareció tener relación con los niveles de AAT. Sin embargo, parece existir una cierta correlación entre los niveles de AAT y la cantidad de esputo producido.

En 19 pacientes se observó una disnea de moderada a grave, la cual no guardaba relación directa ni con los niveles de AAT ni con la presencia de tos productiva. Los resultados del examen físico de los pacientes se resumen en la tabla II.

La mayoría de nuestros pacientes presentaban asma bronquial. No se pudieron estudiar las funciones pulmonares, incluyendo gases en sangre arterial, por falta de medios técnicos.

Radiografía de tórax

Las figuras 2-4 representan los hallazgos más comunes encontrados en este grupo de niños. El resumen de los hallazgos radiológicos aparece en la tabla III. La mala calidad de las radiografías se debe a la escasez general de productos químicos y materiales de impresión en Nigeria.



Fig. 3. Un caso de bronquitis crónica con neumonía; trama broncovascular aumentada y opacidades pequeñas en todas las zonas de ambos pulmones.

Discusión

La alfa-1-antitripsina es una proteína que exhibe un polimorfismo complejo con numerosos fenotipos que se describen mediante el sistema iP (inhibidor de proteasa). Los pacientes con una insuficiencia grave de alfa-1-antitripsina muestran una mayor susceptibilidad a las enfermedades hepáticas y pulmonares⁵.

Se ha comprobado la presencia de niveles séricos elevados de alfa-1-antitripsina en sudafricanos negros¹⁴ y en nigerianos¹⁵ con carcinoma primario de células hepáticas. Aunque en la población nigeriana se observan fenotipos Z deficitarios en alfa-1-antitripsina¹⁶, la insuficiencia de alfa-1-antitripsina no se ha asociado con las enfermedades crónicas del aparato respiratorio como factor etiológico

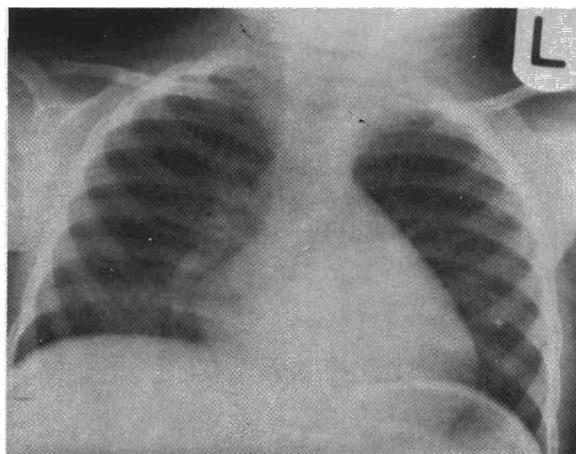


Fig. 2. Bronquitis crónica. Radiografía que muestra trama vascular aumentada y opacidades irregulares ampliamente extendidas en ambos campos pulmonares debido a pequeñas áreas de consolidación.

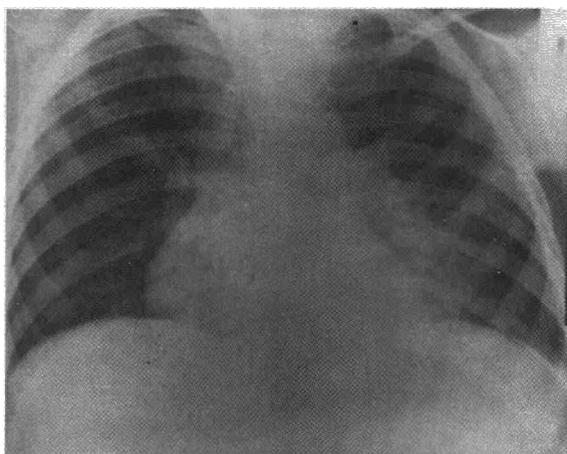


Fig. 4. Caso que muestra trama pulmonar aumentada en ambos pulmones y pequeñas condensaciones en placa en las zonas media e inferior izquierda. Bronquitis con neumonía.

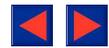


TABLA II

Estudio de los hallazgos del examen físico de 22 niños con enfermedades crónicas del aparato respiratorio

Caso N.º	Roncus	Murmulo vesicular	Estertores inspiratorios	Sibilancias	Taquipnea
1	+	disminuido	+	+++	+
2	+	disminuido	+	+	+
3	+	N	—	—	+
4	+	disminuido	—	++	+++
5	—	disminuido	—	++	+
6	—	N	+	++	+
7	+	N	+	—	—
8	—	disminuido	—	—	—
9	+	disminuido	—	++	++
10	+	N	—	—	+
11	+	disminuido	+	+	+
12	+	N	—	—	+
13	+	disminuido	—	++	+
14	—	disminuido	++	+++	+++
15	++	disminuido	++	+++	+++
16	+	N	—	+	+
17	—	disminuido	—	++	+
18	+	disminuido	+	+	+
19	+	disminuido	—	++	+
20	+	disminuido	+	—	+
21	—	N	—	+	—
22	—	disminuido	—	—	—

N = Negativo.

de las mismas. Por lo tanto, nuestra hipótesis de trabajo es que el estado heterogéneo de la insuficiencia de alfa-1-antitripsina predispone a las enfermedades pulmonares, y que en el grupo de niños con enfermedades respiratorias crónicas se podría demostrar una diferencia clara entre el grupo de

control y el de pacientes. El análisis de los resultados de este trabajo muestra que tanto en los sujetos normales como en los niños que presentaban una sintomatología, los niveles de alfa-1-antitripsina parecen estar distribuidos de forma «gaussian». Sin embargo, la comparación de las desviaciones me-

TABLA III

Hallazgos radiológicos en 22 niños con enfermedades crónicas del aparato respiratorio

Caso N.º	Infiltrado en placas	Trama bronco-vascular	Condensación	Varios
1	++	+++	++	Pequeñas atelectasias, ambos pulmones
2	+	++	—	—
3	+	+	+	Opacidades irregulares
4	+++	+++	++	—
5	++	++	+	—
6	++	+	—	—
7	+	+	—	—
8	+	—	—	Invasión nodular del hilio
9	+	+	+	—
10	+++	+	+	—
11	++	++	++	Extensas opacidades irregulares
12	+	—	++	Extensas opacidades irregulares
13	++	+	+	—
14	+++	++	+	Mayor densidad en bronquios, infiltrado peribronquial
15	+++	++	+++	Mayor densidad en bronquios, infiltrado peribronquial
16	+	+	++	Ocupación del ángulo costofrénico izquierdo
17				
18				
19				
20				
21				
22				Invasión de ganglios hiliares y atelectasia



TABLA IV

Resumen de los niveles de alfa-1-antitripsina en niños normales y con enfermedades crónicas del aparato respiratorio (mg/dl)

	Pacientes con EPOC	Controles
N.º	22	26
Promedio	103,43	262,19
D.S.	79,84	52,82
Límites	17,1-290	205-440
Límite confianza 95 %	0-263,0	156,0-368,0

dia y standard de los sujetos normales y los pacientes muestra que los segundos presentaban valores significativamente inferiores ($p < 0,01$).

Los niveles de AAT en el grupo de control coinciden con los datos de Gadek et al (1981)¹⁰.

Ninguno de nuestros sujetos estudiados presentaban homocigotos deficitarios. Todas las muestras de suero que presentaban valores de alfa-1-antitripsina inferiores a 60 mg/ml se sometieron de modo rutinario al examen por electroforesis en tiras de acetato de celulosa. En todas las muestras examinadas, el examen electroforético del perfil de las proteínas séricas indicó la presencia de una fracción «normal» de alfa-1-globulina, excepto en los pacientes 1, 4, 5 y 14 (ver tabla I). Estos cuatro pacientes tenían tos más productiva y disnea mayor que los otros niños del grupo de estudio. Los datos del examen físico y los hallazgos radiológicos también eran peores en estos cuatro pacientes.

De los estudios bacteriológicos y de la gráfica de tratamiento se dedujo que el factor desencadenante fue una infección bacteriana. La mayoría de los pacientes se recuperaron una vez tratados con los antibióticos adecuados, generalmente Ampiclox (una combinación de ampicilina y cloxacilina) o eritromicina. Sin embargo, el estudio retrospectivo de los datos mostró que los pacientes con niveles de alfa-1-antitripsina inferiores a 80 mg/ml estuvieron hospitalizados durante un período de tiempo más prolongado.

Finalmente, parece quedar demostrada la hipótesis de que los niveles bajos de alfa-1-antitripsina predisponen a una mayor severidad de los síntomas y signos de infección del aparato respiratorio.

AGRADECIMIENTO

Deseamos expresar nuestro más sincero agradecimiento al Sr. B.E. Bassey del Departamento de Audiovisuales, al Dr. V.K. Sharma del Departamento de Radiología, al Comité de Investigación de la Junta Rectora de la Universidad de Calabar por su apoyo económico en la realización de este estudio, y a la Sra. Es Ezeoke por su ayuda secretarial.

BIBLIOGRAFIA

1. Laurell GB, Ericksson S. Electrophoretic —globulin pattern of serum —antitrypsin deficiency. *Scandinav J Clin and Lab Investigation* 1963; 15:132-140.
2. Janoff A, Sandhaus RA, Hospelhork VD, Rosenberg R. Digestion of proteins by human leukocyte granule in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972; 140:516-519.
3. Ericksson S. Pulmonary emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scandinav* 1964; 175:197-205.
4. Laurell CB, Ericksson S. Serum alpha-1-antitrypsin in families with hypo-alpha-1-antitrypsinemia. *Clin Chim Acta* 1965; 11:395-398.
5. Ericksson S. Studies in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scandinav* 1965; (supp. 432):1.
6. Ganrot PO, Laurell CB, Ericksson S. Obstructive lung disease and trypsin inhibitors in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scandinav J Clin and Lab Investigation* 1967; 19:205-208.
7. Tarkoff MP, Kueppers F, Miller WF. Pulmonary emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1968; 45:220-228.
8. Hunter HC Jr., Pierce JA, LaBorde JB. Alpha-1-antitrypsin deficiency (A Family Study). *JAMA* 1968; 205:23-26.
9. Fallat R. Chronic obstructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clin Research* 1969; 17:165.
10. Gadek JE, Klein H, Holland PV, Crystal RG. Replacement therapy of alpha-1-antitrypsin deficiency. Reversal of protease — anti protease imbalance within the alveolar structure of P12 subjects. *J Clin Invest* 1981; 68:1158-1165.
11. Glaser CB, Chamorro M, Growley R, Karick L, Childs A, Calderow M. The isolation of alpha-1-protease inhibitor by a unique procedure designed for industrial application analytical. *Biochemistry* 1982; 24:364-371.
12. Evans HE, Levi M, Mode I. Cardiopulmonary function in uranium miners. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101:35.
13. Omene JA, Glew RH, Ihonghe JC. Trypsin inhibitory capacity in umbilical cord serum of Nigerian Newborn babies. *East African Medical Journal* 1979; 56:203-207.
14. Kew MC, Turnbull I, Prinsloo I. Alpha-1-antitrypsin deficiency and hepatocellular. *Cancer Brit J* 1978; 37:635-638.
15. Onyemelukwe GC, Nirodi WS, Strachan A, Mba EC. Serum alpha-1-antitrypsin and anti-thrombin III in Nigerians with liver disease. *Nig Med J* 1982, 12, pg 155-160.
16. Ojutiku OO, Ladipo CO. Alpha-1-antitrypsin levels and phenotypes in some healthy Nigerians. A preliminary report. *Nigerian Med J* 1978; 8(6):511-513.