

## OTRAS HEPATOPATÍAS METABÓLICAS DEL ADULTO: DÉFICIT DE ALFA<sub>1</sub> ANTITRIPSINA Y PORFIRIAS

Jl Herrero  
J Prieto

### DÉFICIT DE ALFA<sub>1</sub>-ANTITRIPSINA

La alfa1-antitripsina (A1AT) es una glicoproteína plasmática codificada por un gen situado en el cromosoma 14. Su función fisiológica más importante es la de inhibir la elastasa leucocitaria y otras serin-proteasas. Se sintetiza fundamentalmente en los hepatocitos y en menor medida en las células del sistema mononuclear fagocítico. Existen más de 75 variantes de A1AT, que se clasifican en función de su migración electroforética. La concentración plasmática de la proteína depende de su fenotipo, determinado por dos alelos Pi (protease inhibitor), que se expresan de forma codominante. El alelo más común es el Pi\*M; la concentración plasmática de A1AT en homocigotos PiMM es de 150-350 mg/dL. El alelo Pi\*S se presenta en el 15% de la población de la península ibérica. Se produce enfermedad hepática en relación con el alelo Pi\*Z y con los más infrecuentes Pi\*QOHong Kong, Pi\*MMalton y Pi\*MDuarte. El riesgo de hepatopatía es particularmente evidente en los homocigotos, pero también los heterocigotos PiMZ, PiSZ y PiPZ tienen un riesgo mayor.

La alteración estructural de la A1AT causada por Pi\*Z se asocia a una menor capacidad inhibitoria de la elastasa, lo que favorece el desarrollo de enfisema pulmonar y también a un acúmulo intrahepatocitario de la proteína anormal, lo que causa daño hepático. Este acúmulo se manifiesta histológicamente en forma de glóbulos intrahepatocitarios PAS positivos, diastasa-resistentes.

En el niño, el déficit de A1AT puede originar hepatitis neonatal y cirrosis juvenil. En los adultos, se asocia a cirrosis y hepatocarcinoma. La frecuencia de cirrosis en los individuos con fenotipo PiZZ aumenta con la edad, alcanzando el 19% en los mayores de 50 años. El consumo de alcohol o de fármacos hepatotóxicos, las infecciones virales crónicas y la asociación a hemocromatosis aumentan la incidencia de evolución a cirrosis. Las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes del déficit de A1AT son enfisema y glomerulonefritis.

## DIAGNÓSTICO

El estudio para el diagnóstico de déficit de A1AT en el adulto está indicado en pacientes con hepatitis crónica activa con marcadores serológicos virales negativos, cirrosis criptogenética con o sin hepatocarcinoma y cirrosis familiar o enfisema. Puede sospecharse por una reducción importante en la fracción alfa1-globulina del proteinograma y confirmarse mediante la determinación cuantitativa. En caso de descenso de los niveles, está indicado estudiar el fenotipo. Además, debe hacerse una biopsia hepática para conocer el estadio de la enfermedad. Una vez realizado el diagnóstico, conviene realizar un seguimiento periódico para la detección precoz de hepatocarcinoma y para control de la función hepática. Debe investigarse la posible existencia de un déficit de A1AT en los familiares de primer grado de un paciente diagnosticado de déficit de A1AT.

## TRATAMIENTO

Como norma general debe recomendarse evitar el tabaco para retrasar el desarrollo de enfisema. En cuanto a la enfermedad hepática, no existe un tratamiento específico de la misma. El uso de tamoxifeno o danazol o la administración de A1AT recombinante o de plasma de donantes, por vía intravenosa o en aerosol se han utilizado en pacientes con enfisema, pero su eficacia clínica no ha sido demostrada y pueden aumentar la síntesis de A1AT e incrementar su toxicidad hepática.

La transfección de hepatocitos con el gen que codifica el fenotipo Pi\*MM por medio de técnicas de terapia génica y el uso de chaperonas que aumenten la secreción de A1AT fenotipo Z son posibilidades terapéuticas esperanzadoras para el futuro.

En los pacientes con cirrosis avanzada puede estar indicado el trasplante hepático. En la evaluación de estos pacientes debe prestarse especial atención al desarrollo de hepatocarcinoma y a la posible coexistencia de enfisema. Tras el trasplante, el paciente adquiere el fenotipo del donante y niveles plasmáticos normales de A1AT

## PORFIRIAS

Las porfirias son un grupo de enfermedades caracterizadas por alteraciones en la biosíntesis del grupo heme como consecuencia de un déficit enzimático. Todas ellas se heredan de forma autosómica dominante, excepto la porfiria de Doss y la porfiria eritropoyética congénita o enfermedad de Günther (ambas muy infrecuentes).

Las manifestaciones clínicas de las porfirias pueden ser de cuatro tipos: hepáticas, eritropoyéticas, neurovisceralas y cutáneas. Las alteracio-

nes hepáticas pueden ser variables, desde hipertransaminasemia leve hasta cirrosis y hepatocarcinoma. La manifestación hematológica más frecuente es la hemólisis, frecuentemente causa de anemia. Las manifestaciones neuroviscerales suelen cursar en forma de brotes agudos de dolor abdominal, íleo, taquicardia, hipertensión arterial, debilidad muscular, convulsiones, alteraciones psiquiátricas e hiponatremia. Por último, las manifestaciones cutáneas tienen distinta intensidad en cada una de las porfirias: fotosensibilidad, formación de ampollas o vesículas, hipertricosis, hiperpigmentación, cicatrización y mutilaciones.

Las tres porfirias más frecuentes son la porfiria aguda intermitente, la porfiria cutánea tarda y la protoporfiria eritropoyética. Puesto que la primera no se asocia a enfermedad hepática, se exponen de forma más detallada las dos últimas

### **PORFIRIA CUTÁNEA TARDA**

**Clínica.** Es la porfiria más frecuente. La forma familiar se manifiesta con igual frecuencia en ambos sexos y debuta antes de la pubertad. La forma esporádica es más frecuente en varones y se asocia a infección por el virus de la hepatitis C hasta en el 80% de los casos; también se asocia a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, consumo de alcohol, depósito hepático de hierro y uso de estrógenos. Las manifestaciones más frecuentes son las cutáneas y las hepáticas. Prácticamente todos los pacientes tienen elevaciones de transaminasas y de gamma-glutamyl-transpeptidasa, una tercera parte de ellos tienen cirrosis y la incidencia de hepatocarcinoma oscila entre el 4 y el 47%, según las series.

**Diagnóstico.** El diagnóstico de porfiria cutánea tarda requiere un incremento en la concentración plasmática de porfirinas. El examen en fresco con luz ultravioleta del hígado muestra fluorescencia roja.

### **Tratamiento**

**Medidas generales.** En caso de que exista algún factor precipitante (como alcohol o estrógenos), debe interrumpirse.

**Flebotomías.** Son el tratamiento de elección, incluso si los valores séricos de hierro y ferritina son normales. Se realizan sangrías de 450 cc cada 15-20 días hasta que los niveles de ferritina estén en el límite bajo de la normalidad, evitando que la hemoglobina sea menor de 10-11 g/dL. Una vez obtenida la remisión, no es necesario hacer flebotomías periódicas, pero pueden hacerse si se comprueba un ascenso de los valores de porfirinas.

**Cloroquina.** En caso de contraindicación para las flebotomías (anemia, enfermedades pulmonares o cardíacas, edad avanzada) está indicado

el uso de cloroquina (125 mg, 2-3 veces por semana, por vía oral). A dosis mayores este fármaco puede causar hepatotoxicidad. La duración del tratamiento debe guiarse por los valores urinarios de porfirinas, porque la cloroquina puede causar retinopatía en los tratamientos a largo plazo.

**Fotoprotección.** Debe evitarse la exposición solar o lumínica intensa y usar ropas y filtros solares opacos. Los filtros solares habituales no son útiles porque no filtran la luz de 400-410 nm, que es la que activa las porfirinas.

**Seguimiento.** Habitualmente la respuesta clínica y bioquímica se obtiene en 4-9 meses. Se recomienda un control anual y reiniciar el tratamiento si aumenta la excreción urinaria de porfirinas.

## PROTOPORFIRIAS

La protoporfiria eritropoyética (PPE) representa la segunda de las porfirias en orden de frecuencia después de la porfiria cutánea tarda. El defecto metabólico reside en la médula ósea, aportando el hígado una contribución modesta al desarrollo de la enfermedad. La PPE aparece como una enfermedad panétnica, con una frecuencia estimada de 1-2 casos por cada 10.000 habitantes y una leve tendencia a agregarse en el sexo masculino. Su origen se debe a un déficit congénito de la enzima ferroquelatasa, que cataliza la incorporación del hierro a la protoporfirina para sintetizar finalmente el grupo hemo. Se transmite de forma autosómica dominante, con penetrancia variable.

La PPE se manifiesta en dos vertientes clínicas: la afectación cutánea, cuya presencia es universal y definitoria de esta enfermedad y la afectación hepática, responsable de la mortalidad. La fotosensibilidad cutánea, contrariamente a lo que ocurre en las otras porfirias, puede estar presente desde los primeros años de la vida, y se debe a la capacidad de fotoexcitación de la protoporfiria cuando se expone a la luz solar, lo que promueve la formación de radicales libres de oxígeno que reaccionan con lípidos y proteínas de la membrana celular, determinando la pérdida de sus propiedades físico-químicas y la muerte celular. Clínicamente, la enfermedad se manifiesta por el desarrollo, tras unos pocos minutos de exposición a la luz solar, de áreas de eritema, con prurito, quemazón o dolor, y edema, siendo raro el desarrollo de vesículas. En áreas repetidamente expuestas a la luz, puede desarrollarse con el tiempo, engrosamiento y liquenificación de la piel.

Alrededor del 10% de pacientes desarrollan enfermedad hepática clínica, como consecuencia de la progresiva acumulación hepática de protoporfirina, hecho que, por lo común, acontece después de los 30 años de edad, aunque se puede observar en edades más tempranas. Factores concurrentes, como el alcohol, las infecciones víricas y determinadas toxinas

ambientales, pueden acelerar la hepatopatía. Inicialmente, el depósito de protoporfirina se debe a un elevado aporte más que a una perturbación de la secreción biliar de la protoporfirina. Con el paso de los años, la protoporfirina se almacena como inclusiones cristalinas visibles en microscopía óptica, acelerando la lesión hepatocelular. La obstrucción de los ductos biliares de pequeño tamaño produce colestasis e ictericia. Con el tiempo se desarrolla una cirrosis hepática con aparición de hipertensión portal, ictericia e insuficiencia hepática. El período de tiempo entre el diagnóstico de protoporfiria y el desarrollo de cirrosis hepática puede abarcar varios años.

Clínicamente, la hepatopatía es habitualmente silente, incluso en la fase de cirrosis hepática establecida. Los datos analíticos son inespecíficos, con elevación discreta de transaminasas y enzimas de colestasis sin hiperbilirrubinemia en un 20% de los pacientes con hepatopatía. El desarrollo de ictericia marca habitualmente un punto de inflexión en la historia de la hepatopatía, ya que a partir de ese momento, el paciente tiene una expectativa media de vida, no superior a los tres meses y medio. No obstante, el lapso de tiempo entre el diagnóstico de cirrosis hepática asintomática y el desarrollo de ictericia, puede ser prolongado. En esta situación de fallo hepático terminal con desarrollo de hipertensión portal, suelen aparecer complicaciones, tales como anemia hemolítica secundaria a hiperesplenismo y elevada protoporfirinemia, o la aparición de dolor abdominal en hipocondrio derecho, con hipertensión arterial, taquicardia y astenia, cuadro que recuerda al de las crisis porfíricas agudas y que parece deberse al acúmulo de substratos de la ruta biosintética del hemo, por fenómeno de inhibición enzimática secundaria a la acusada hiperprotoporfirinemia que se observa en la situación de hepatopatía terminal. Conviene señalar que, tanto la ictericia como el cuadro de dolor abdominal, pueden ser debidos a obstrucción biliar litiasica sin existir hepatopatía evolucionada, pues los pacientes protoporfíricos excretan en bilis cantidades elevadas de protoporfirina, lo que facilita la formación de cálculos biliares pigmentarios.

Es evidente, pues, que se debe evaluar continuamente a los pacientes con protoporfiria por el riesgo de desarrollar lesión hepática a medio-largo plazo. Ante una elevación de transaminasas en un paciente con una historia de fotosensibilidad cutánea (edema y eritema), o en un paciente conocido previamente por padecer protoporfiria con/sin alteración de la bioquímica hepática y con tasas de protoporfirina eritrocitaria o plasmática superiores a 1500 y 50 mg / dl, respectivamente, se debe realizar una biopsia hepática para conocer el grado de lesión hepática, si ésta ya existía. La determinación de protoporfirina sérica y eritrocitaria confirmará el diagnóstico de protoporfiria en aquellos pacientes en que no se hubiera diagnosticado previamente. El descenso de los niveles de protoporfirina fecal y el aumento urinario del isómero I de la coproporfirina, sugieren enfermedad hepática avanzada. La identificación de pacientes de riesgo sobre la base de las exploraciones previas, debe promover el tratamiento que permita

retrasar la progresión de la hepatopatía. El empleo del ácido ursodesoxicólico (AUDC) para facilitar la secreción biliar, el uso de colestiramina o carbón activado para evitar la recirculación enterohepática de la protoporfirina, o la plasmaféresis para disminuir el nivel sérico de protoporfirina y su llegada al hígado, pueden frenar el curso de la enfermedad.

### **PPE y trasplante hepático**

En pacientes con cirrosis hepática establecida, con o sin fallo hepático, el único tratamiento efectivo es el trasplante hepático. De acuerdo con los conocimientos actuales, el momento idóneo para indicar el trasplante viene determinado por la aparición de complicaciones derivadas de la hipertensión portal o la aparición de ictericia progresiva, situación ésta última que predice un mal pronóstico a corto plazo. En pacientes con fallo hepático avanzado en lista de espera para el trasplante hepático, la administración de hematina o de concentrados de hematíes, o bien la realización de plasmaféresis pueden mejorar, aunque de modo temporal y limitado, la situación general del paciente.

Desde 1980 hasta 1998 se ha efectuado el trasplante hepático en unos 20 casos de PPE, siendo ésta, por tanto, una indicación muy infrecuente en los programas actuales de trasplante hepático. Por este motivo existe cierto desconocimiento en la evolución del injerto hepático a largo plazo. La recidiva histológica de la enfermedad en el hígado donante se ha descrito a los 28 meses post-trasplante. Tras el trasplante, se suele asistir a una disminución e incluso a la desaparición de la fotosensibilidad cutánea, detectándose una disminución de la protoporfirinemia. La reaparición de la lesión en el injerto puede preceder al debut de la fotosensibilidad.

Durante los períodos per y postoperatorio del trasplante hepático, se han descrito diversas complicaciones que sólo aparecen en los pacientes con protoporfiria. Así se ha observado la aparición de lesiones cutáneas graves y ulceraciones/perforaciones de la pared intestinal en el período postoperatorio inmediato. Este fenómeno se debe a la exposición de piel y vísceras a la luz del quirófano y unidades de Reanimación, que emite radiación en la longitud de onda que absorbe la protoporfirina. Para obviarlo, deben emplearse filtros adecuados. La plasmaféresis y la aportación de hemo (hematina o transfusión de hematíes) previamente al trasplante disminuirá la concentración plasmática de protoporfirina, lo que contribuirá a una menor lesión mediada por ésta. Una segunda complicación es el desarrollo de anemia hemolítica peroperatoria (fase anhepática), en relación con protoporfirinemia elevada. En estos casos, las medidas apuntadas de soporte transfusional y plasmaféresis en el preoperatorio mantienen su validez. Una tercera complicación descrita es el desarrollo de una neuropatía de tipo axonal, con afectación de pares craneales y necesidad de ventilación mecánica. Esta rara complicación se ha observado en pacientes con colestasis importante y niveles muy elevados de protoporfirina plasmática. Probablemente, la neurotoxicidad esté mediada por la propia protoporfirina y

otros substratos intermedios de la biosíntesis del hemo (ácido d-aminolevulínico), sin descuidar otros posibles factores concurrentes (p.e. agentes anestésicos). Estas tres complicaciones comparten el hecho de observarse en pacientes con niveles muy elevados de protoporfirina sérica, habitualmente en situación de colestasis intrahepática con fallo hepático terminal, lo que traduce la importancia de la terapia transfusional y la plasmaféresis en la preparación de los pacientes con protoporfiria para el trasplante hepático, pues estas medidas pueden disminuir la morbilidad y mortalidad derivadas de las complicaciones descritas.

Es importante resaltar que el trasplante hepático no supone un tratamiento curativo, ya que el defecto enzimático responsable de la enfermedad se localiza en la médula ósea, siendo responsable de la recidiva de la enfermedad en el nuevo hígado. Por ello, se ha preconizado la realización de un trasplante de médula ósea con posterioridad al trasplante de hígado o de un trasplante combinado médula ósea-hígado. Otras opciones terapéuticas, tales como el empleo de fármacos con capacidad supresora de la médula ósea, como la hidroxiurea, o bien la terapia génica dirigida a la corrección del déficit enzimático, podrían representar un medio de enlentecer la progresión de la enfermedad en el hígado donante o de curación de la enfermedad, respectivamente.

## RESUMEN

- En el adulto, el déficit de alfa1-antitripsina puede originar la aparición de enfisema pulmonar y condicionar el desarrollo de hepatitis crónica, cirrosis y aumenta el riesgo de hepatocarcinoma. No existe tratamiento específico para esta enfermedad, aunque algunos tratamientos experimentales usados en ensayos animales, parecen prometedores. En caso de enfermedad hepática avanzada, está indicado el trasplante hepático.

- Las porfirias son un grupo de enfermedades caracterizadas por presentar déficits enzimáticos en la síntesis del grupo heme. La porfiria cutánea tarda frecuentemente se asocia con fotosensibilidad y hepatopatía crónica ( cirrosis y/o hepatocarcinoma). Su tratamiento se basa en evitar la exposición lumínica y en la depleción del hierro mediante flebotomías periódicas. En caso de intolerancia a éstas puede utilizarse la cloroquina.

- La protoporfiria eritropoyética (PPE) se caracteriza por una fotosensibilidad cutánea presente desde los primeros años de la vida asociada con una enfermedad hepática que acontece después de los 30 años de edad, que puede progresar a la cirrosis y la insuficiencia hepática con colestasis asociada. El tratamiento consiste en evitar la exposición a la luz solar y el empleo del ácido ursodesoxicólico, colestiramina o plasmaféresis o transfusiones repetidas. En fases avanzadas de la enfermedad, el único tratamiento eficaz es el trasplante hepático sólo o combinado con el de médula ósea.

## BIBLIOGRAFÍA

Anderson KE. The porphyrias. En: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology, a textbook of liver disease*, 3ª edición. Philadelphia: WB Saunders 1996; 417-63.

Bonkovsky HL. Management of porphyrias. En: Krawitt EL, ed. *Medical management of liver disease*. New York: Marcel Dekker 1999; 407-26.

Burrows JA, Willis LK, Perlmutter DH. Chemical chaperones mediate increased secretion of mutant alpha 1-antitrypsin deficiency (alpha 1-AT) Z: a potential pharmacological strategy for prevention of liver injury and emphysema in alpha 1-AT deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1796-801.

Ghishan FK. Alpha1-antitrypsin deficiency. En: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology, a textbook of liver disease*, 3ª edición. Philadelphia: WB Saunders 1996; 1565-74.

Herrero JI, Quiroga J. El hígado en el déficit de alfa-1-antitripsina. En Vilardell F, ed. *Enfermedades digestivas*. Madrid: Grupo Aula Médica 1998; 2149-58.

Morrall N, Parks RJ, Zhou H, et al. High doses of a helper-dependent adenoviral vector yield supraphysiological levels of alpha1-antitrypsin with negligible toxicity. *Human Gene Ther* 1998; 10: 2709-16.  
Nordmann Y, Puy H, Deybach J-C. The porphyrias. *J Hepatol* 1999; 30: 12-6.

Perlmutter DH. Management of alpha1-antitrypsin deficiency. En: Krawitt EL, ed. *Medical management of liver disease*. New York: Marcel Dekker 1999; 427-35.

Prieto J, Camps J. The porphyrias. En Prieto J, Rodés J, Shafritz DA, eds. *Hepatobiliary diseases*. Berlin: Springer-Verlag 1992; 867-91.  
Tenhunen T, Mustajoki P. Acute porphyria: treatment with heme. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 53-5.

Zhou H Fischer HP. Liver carcinoma in PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 142-8.

Zozaya JM, Prieto J. a1-Antitrypsin deficiency. En Prieto J, Rodés J, Shafritz DA, eds. *Hepatobiliary diseases*. Berlin: Springer-Verlag 1992; 859-67.