

## Características de los casos incluidos en el Registro Español de Pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina



### Profiles of cases included in the Spanish registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency

Sra. Editora:

La alfa-1 antitripsina (AAT) es una proteína cuya principal función es la inactivación de la elastasa neutrofílica. El gen que codifica la AAT se transmite por herencia mendeliana simple, de manera autosómica codominante mediante 2 alelos, uno de cada progenitor. El alelo normal se denomina PiM. Los alelos deficientes más frecuentes son PiS y PiZ que codifican proteínas anormales, que polimerizan en el hígado, de modo que el 80-90% de las moléculas de AAT-Z y el 40-50% de las AAT-S son retenidas dentro del hepatocito agrupadas en polímeros. Las principales manifestaciones clínicas del déficit grave de AAT (asociado a los genotipos Pi\*ZZ y Pi\*SZ, principalmente) son la hepatopatía, debido a la toxicidad de los polímeros y el enfisema pulmonar en la edad adulta, especialmente en fumadores, por la baja concentración de proteína.

La frecuencia génica de 104/1.000 individuos para la mutación PiS y de 17/1.000 individuos para la PiZ, indica que deben existir unos 12.000 individuos PiZZ y unos 145.000 PiSZ en España<sup>1</sup>. Sin embargo, solo una minoría, inferior al 5% de los casos, desarrolla hepatopatía grave y, aproximadamente, el 60% de los fumadores adultos sufre EPOC.

El Registro Español de Pacientes con déficit de AAT (REDAAT) se fundó en los años noventa para recoger inicialmente información sobre los adultos con enfermedad pulmonar y los individuos detectados por cribado familiar y, posteriormente, también niños. Los datos se recogen por una red de más de 120 médicos a través de la web <http://www.redaat.es><sup>2,3</sup>

A continuación describimos la primera serie de pacientes infantiles con DAAT publicada en nuestro país, constituida por los casos registrados en el REDAAT.

De un total de 511 individuos incluidos en el REDAAT hasta el 1 de enero de 2014, los menores de 18 años sumaban 42 (8,3%) casos. Predominaban los varones 25 (59,5%). La distribución por fenotipos era la siguiente: 32 (76,2%) Pi\*ZZ; 7 (16,7%) PiSZ y 3 (7%) portadores de variantes raras. La edad media de diagnóstico fue de 7,3 años (DE: 6,2). El 33,3% de los niños se encontraba asintomático y un 45% presentaba algún tipo de síntoma respiratorio. La edad media de inicio de los síntomas fue de 8,7 años (DE: 7).

La enfermedad hepática fue el motivo para la determinación del DAAT en el 47,6% de los casos, seguida por el cribado familiar que supuso el 28,6%. La sintomatología más frecuente fue tos productiva (16,7%), seguida de crisis de disnea (11,9%) y disnea de esfuerzo (9,5%) (tabla 1). No se dispone de información detallada sobre función hepática ni

**Tabla 1** Motivo para la determinación de la AAT y sintomatología respiratoria de los pacientes pediátricos incluidos en el REDAAT

Motivo	Síntoma principal
Enfermedad hepática 20 (48,8)	Asintomático 14 (33,3)
Cribado familiar 12 (29,3)	No consta 9 (21,4)
Enfermedad pulmonar 6 (14,6)	Tos productiva 7 (16,7)
Otros 2 (4,9)	Crisis de disnea 5 (11,9)
Otra enfermedad 1 (2,4)	Disnea de esfuerzo 4 (9,5)
No consta 1 (2,4)	Tos 3 (9,1)

Datos expresados como n (%)

AAT: alfa-1 antitripsina; REDAAT: Registro Español de Pacientes con Déficit de alfa-1 antitripsina.

sintomatología digestiva, pero en los casos detectados por hepatopatía, la hipertransaminasemia leve fue el principal hallazgo. En cuanto a la evolución, un único paciente precisó trasplante hepático.

La población infantil representa un subgrupo especial dentro del registro, ya que inicialmente se restringía a adultos. El principal motivo de determinación de la AAT fue la enfermedad hepática seguido del cribado familiar. Hay un elevado número de niños con síntomas respiratorios que no se pueden considerar como secundarios al DAAT, ya que no son específicos de la afectación pulmonar por el déficit, y se conoce que la incidencia de problemas respiratorios en los niños Pi\*ZZ es similar a de la población general<sup>4</sup>.

El interés en incluir a estos pacientes en el registro y, especialmente, en recoger información a largo plazo, radica en poder estudiar en el futuro el impacto del diagnóstico precoz en la evolución clínica de los afectados, conocer la historia natural de la enfermedad pulmonar asociada al déficit desde su inicio, e incrementar el interés de los pediatras en la detección de los niños con déficit grave de AAT.

Su detección permite asesorar a las familias sobre el riesgo de transmitir los alelos deficientes a sus descendientes pero a la vez, concienciar en hábitos de vida saludables debido a que se conoce que los individuos no fumadores tienen una esperanza de vida similar a la población general, mientras que los expuestos al humo del tabaco tienen un elevado riesgo de desarrollar enfisema, con un gran impacto en la calidad de vida y también en la supervivencia. También, trabajos anteriores han constatado que la incorporación al consumo de tabaco en los adolescentes con DAAT fue inferior a la población general y tras 20 años de seguimiento la función pulmonar se mantuvo normal<sup>5</sup>. Además, el diagnóstico en la infancia permite ampliar el calendario vacunal (vacuna antigripal), y el tratamiento precoz de las infecciones y alergias para minimizar el daño pulmonar futuro.

### Bibliografía

- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardi R, Miravittles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1 antitripsina. Arch Bronconeumol. 2006;42:645-59.

2. Lara B, Blanco I, Miravittles M, de Gracia J, Monreal M, Orriols R, et al. Registros de enfermedades respiratorias en España: fundamentos y organización. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:389–96.
3. 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 Suppl 1:S27–31.
4. Bernspang E, Wollmer P, Sveger T, Piitulainen E. Lung function in 30 year old alpha-1 antitrypsin deficient individual. *Respir Med*. 2009;103:861–5.
5. Wall M, Moe E, Eisenberg J, Powers M, Buist N, Buist AS. Long-term follow-up of a cohort of children with alpha-1 antitrypsin deficiency. *J Pediatr*. 1990;116:248–51.

B. Lara Gallego<sup>a,\*</sup>, S. Castillo Carullón<sup>b</sup>,  
M.T. Martínez Martínez<sup>c</sup>, M. García Reymundo<sup>d</sup>  
y M. Miravittles<sup>e,f</sup>

<sup>a</sup> Respiratory Medicine Department, Royal Exeter&Devon Hospital, Exeter, Reino Unido

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

<sup>c</sup> Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Pediatría, Hospital de Mérida, Mérida, Badajoz, España

<sup>e</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>f</sup> CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [beat1135@gmail.com](mailto:beat1135@gmail.com) (B. Lara Gallego).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.06.006>

## Enfermedad de Lyme en edad pediátrica



### Lyme disease in paediatrics

Sra. Editora:

La enfermedad de Lyme es una de las zoonosis transmitida por picadura de garrapata más prevalentes del hemisferio norte, con un pico de incidencia en la edad infantil<sup>1</sup>. Está causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* sl. y se transmite a través de la picadura de la garrapata dura *Ixodes ricinus* en Europa<sup>1,2</sup>.

Sus principales manifestaciones se localizan a nivel neurológico, dermatológico, reumatológico y cardíaco, y siguen una evolución temporal en fases. La fase I (localizada precoz) incluye eritema migrans, la fase II (diseminada precoz) meningitis, radiculitis, mononeuritis, parálisis de nervios craneales, carditis, arritmias, y artritis aguda; la fase III (diseminada tardía) acrodermatitis crónica atrófica, artritis crónica recidivante y neuroborreliosis tardía<sup>2</sup>. Excepto en el caso de presentar eritema migrans, que es la lesión cutánea patognomónica, el diagnóstico de la enfermedad requiere de confirmación serológica mediante enzoinmunoanálisis (ELISA) y/o Western Blot y clínica compatible<sup>1</sup>. Con un tratamiento antibiótico adecuado, el pronóstico suele ser excelente<sup>1,2</sup>.

Nos planteamos un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo (enero del 2006-diciembre del 2013) con el objetivo de determinar la incidencia y profundizar en el conocimiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme en la población infantil de nuestra área sanitaria. Con la autorización del Comité ético, se revisaron las historias clínicas de las personas menores de 15 años diagnosticadas como caso confirmado de enfermedad de Lyme en el área de influencia del Hospital Universitario Lucus Augusti de Lugo, que da cobertura asistencial a 22.570 personas en edad pediátrica. Los casos incluidos en el estudio cumplían los criterios diagnósticos de vigilancia epidemiológica de los Centers for Disease Control and Prevention<sup>3</sup>, al tener clínica compatible y confirmación

serológica por Elisa (VIDAS bioMerieux, St. Louis, Mo, EE. UU.) y Western Blot (EUROLINE-WB, Euroimmun AG, Lubeck, Alemania), excepto en aquellos con eritema migrans. Se recogieron datos como la edad de los pacientes, el sexo, la historia de picadura de garrapata, el mes y el año del diagnóstico, las manifestaciones clínicas, los datos de laboratorio y el tratamiento administrado (tabla 1).

Se identificó a 10 pacientes a lo largo del estudio, lo que supone una tasa de incidencia media de 5.5 casos/100.000/hab./año, superior a la descrita en la población general en otras zonas de España<sup>4</sup>. Este dato podría explicarse por la pluviosidad, abundancia de bosque bajo y de hospedadores del área de estudio que favorecen la abundancia del vector<sup>2</sup>. La mayoría de los enfermos eran varones y se diagnosticaron en agosto, mes estival en el que se realizan mayor número de actividades al aire libre y, por tanto, es más fácil el contacto con las garrapatas; cuya picadura es indolora, de ahí que solo fuese recordada por la mitad de los pacientes. La clínica predominante fue la dermatológica (40%), seguida de la neurológica (30%) y la articular (10%); además, el 20% de los enfermos presentaron manifestaciones dermatológicas y neurológicas. La manifestación cutánea más frecuente fue el eritema migrans de localización en la mitad superior del cuerpo, en contraste con la localización en extremidades inferiores, más frecuente en edad adulta<sup>1</sup>. La meningitis con predominio de mononucleares y proteínas elevadas en el LCR constituye una de las principales manifestaciones neurológicas de esta entidad en edad pediátrica junto con la parálisis facial periférica<sup>1</sup>. La radiculitis muy frecuente en adultos<sup>2</sup> es más rara en la infancia como se observa en nuestro estudio. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente tras el tratamiento antibiótico, salvo el que presentó clínica articular, que evolucionó hacia una artritis crónica recurrente como puede suceder en el 10% de los casos<sup>5</sup>. En el líquido articular de este paciente se identificó por PCR *B. garinii*, una de las genoespecies más frecuentes en España<sup>2</sup>. En los datos de laboratorio no se detectó leucocitosis significativa ni elevación de los reactantes de fase aguda y el 80% de los pacientes no presentaron fiebre, dato característico de otras enfermedades transmitidas por picadura de garrapata como la fiebre recurrente. El tratamiento antibiótico profiláctico tras picadura del vector