



AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO DE ALFA-TRIPTASEMIA: EL ESTUDIO GENÉTICO AYUDA A IDENTIFICAR ESTE TRASTORNO RELACIONADO CON EL SISTEMA INMUNE

El estudio de esta enfermedad supone un reto debido a la falta de conocimiento sobre ella y la superposición sintomática con otras enfermedades. Afortunadamente, los avances en genética molecular están permitiendo una identificación más precisa para poder ofrecer mejores opciones terapéuticas.

LORENA OLIVARES-GONZÁLEZ,
Coordinadora de Proyectos I+D en Health in Code.

MARÍA ÁNGELES MOLDES TOLOSA,
Técnico de Proyectos I+D h en Health in Code.

LORENA OLIVARES-GONZÁLEZ,
Directora de I+D en Health in Code.

La alfa-triptasemia hereditaria (HaT) es una condición genética recientemente identificada que se asocia con niveles elevados de triptasa en sangre, una enzima que se libera durante las respuestas alérgicas.

Esta enfermedad, originada por la duplicación o triplicación del gen *TPSAB1*, presenta una variedad de síntomas multisistémicos y puede manifestarse con signos que incluyen reacciones alérgicas severas, afectaciones cutáneas, síntomas gastrointestinales, dolores crónicos o fatiga.

Su diagnóstico sigue siendo un desafío debido a la superposición sintomática con otras patologías y la falta de conocimiento sobre su existencia entre muchos profesionales de la salud.

Retos en el diagnóstico de la alfa-triptasemia hereditaria

Uno de los principales obstáculos en el diagnóstico de la HaT es la inespecificidad de sus manifestaciones clínicas. Muchos de los síntomas, como fatiga crónica, trastornos digestivos o dolor musculoesquelético, también se observan en enfermedades autoinmunes, síndromes de activación mastocitaria y trastornos del tejido conectivo. Esto lleva a que los pacientes pasen años en un peregrinaje médico antes de obtener un diagnóstico preciso.

Otra dificultad radica en que los niveles elevados de triptasa, si bien son un marcador característico de la enfermedad, no son exclusivos de la HaT. La triptasa elevada



también puede observarse en patologías como la mastocitosis sistémica, lo que complica la distinción entre ambas condiciones sin un análisis genético específico.

El diagnóstico preciso de esta patología es muy importante, porque proporciona información pronóstica relevante para el control de los síntomas y seguimiento del paciente.

En esta enfermedad existen diferentes grados de severidad en sus manifestaciones clínicas, directamente dependientes de la carga genética presente en cada individuo.

¿Cómo se ha diagnosticado tradicionalmente la alfa-triptasemia hereditaria?

Históricamente, el diagnóstico de la HaT se ha basado en la medición de la triptasa en suero mediante inmunoensayos. Sin embargo, esta técnica presenta limitaciones importantes:

- **Falta de especificidad:** Aunque la triptasa elevada puede sugerir HaT, también se asocia con otras enfermedades mastocitarias.

- **Variabilidad biológica:** Los niveles de triptasa pueden fluctuar en función de diferentes factores, lo que puede generar falsos positivos o negativos.

- **Ausencia de confirmación molecular:** La medición de triptasa no permite identificar directamente la duplicación o triplicación del gen *TPSAB1*, lo que es fundamental para confirmar el diagnóstico.

El avance en las tecnologías de secuenciación genómica ha permitido el desarrollo de métodos más precisos para el diagnóstico de la HaT. Entre ellos, encontramos la Secuenciación de Nueva generación (NGS), el MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) y la PCR cuantitativa (qPCR), que permiten detectar variantes y copias adicionales de *TPSAB1*.

Sin embargo, la PCR digital (dPCR) ofrece mejoras significativas revolucionarias en términos de precisión, sensibilidad y exactitud, que son especialmente relevantes en trastornos como la alfa-triptasemia, donde las variaciones en los niveles de expresión del gen de la triptasa pueden ser bajas o difíciles de detectar. Esto la convierte en una opción valiosa para mejorar el diagnóstico temprano y la monitorización de este trastorno y marca un antes y después en su manejo clínico.

Según indica José María García-Aznar, director del área clínica de Inmunología en Health in Code, "uno de los principales desafíos en el desarrollo de pruebas diagnósticas ha sido la diferenciación precisa entre la alfa-triptasemia hereditaria (HaT) y la mastocitosis sistémica, ya que ambas condiciones pueden presentar niveles elevados de triptasa. Las técnicas de inmunoensayo convencionales no siempre permiten distinguir las con claridad, lo que dificulta un diagnóstico clínico certero".

Otro reto fundamental ha sido la diferenciación entre genotipos patogénicos y sanos, especialmente en aquellos casos donde las variaciones en el ratio de *TPSAB1* y *TPSB2* son mínimas. Estas pequeñas diferencias pueden



comprometer la interpretación de los resultados, lo que hace imprescindible el uso de una tecnología altamente precisa como la dPCR.

Además, la complejidad estructural que suponen las repeticiones en tándem de *TPSAB1* añade una dificultad significativa. Determinar con exactitud el número de copias de este gen en un paciente requiere un protocolo de digestión altamente preciso que permita separar cada copia de manera única.

Para abordar estas complejidades, es necesario optimizar tanto el protocolo de digestión de las muestras como la dPCR, desarrollando una metodología que permita la cuantificación absoluta de cada una de las copias de los genes *TPSAB1* y *TPSB2* en relación con un control interno de características específicas. Esta estrategia innovadora proporciona información detallada sobre la posición y el número de copias de cada alelo, lo que facilita una identificación precisa de la HaT y una diferenciación más exacta frente a otras patologías mastocitarias.

Importancia del diagnóstico precoz

Detectar la HaT en etapas tempranas es crucial para mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir complicaciones graves. Un diagnóstico precoz permite:

1. Implementar estrategias de manejo personalizadas: Incluyendo el uso de antihistamínicos, inhibidores de la triptasa y modificaciones en el estilo de vida para reducir el riesgo de reacciones adversas y complicaciones graves como la anafilaxia.

2. Evitar diagnósticos erróneos y tratamientos innecesarios: Al diferenciarla de otras enfermedades con fenotipos similares y conocer su causa genética subyacente, se pueden evitar tratamientos para enfermedades equivocadas.

3. Identificación y consejo genético en familiares: Dado que la HaT es una condición hereditaria autosómica dominante, existe una probabilidad del 50% de recurrencia de la enfermedad en la descendencia de portadores de genotipos patogénicos. Sin embargo, la combinación alélica puede modificar la severidad de la enfermedad. La detección en un paciente permite evaluar a familiares en riesgo y brindar asesoramiento genético.

Una oportunidad para los pacientes

En definitiva, la alfa-triptasemia hereditaria es una condición genética que, pese a su reciente identificación, ha demostrado estar presente en un porcentaje significativo de la población con síntomas de activación mastocitaria. Sin embargo, su diagnóstico sigue siendo un reto debido a la falta de conocimiento y la superposición sintomática con otras enfermedades. Afortunadamente, los avances en la genética molecular están permitiendo una identificación más precisa, lo que es fundamental para mejorar el manejo clínico de los pacientes y ofrecer mejores opciones terapéuticas. La detección temprana no solo mejora la calidad de vida del paciente afectado, sino que también abre la puerta a la prevención y manejo adecuado en familiares en riesgo.