



## Alpha-1 Antitrypsin PI M Heterozygotes with Rare Variants: Do They Need a Clinical and Functional Follow-Up?

**Autora del comentario:** Dra. Cristina Aljama. *Neumóloga del Hospital Universitario Vall d'Hebron / Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR).*

*Anna Annunziata, Giuseppe Fiorentino, Marco Balestrino, Roberto Rega, Sara Spinelli, Lidia Atripaldi, Alessio Sola, Federica Massaro, Cecilia Calabrese*

**J Clin Med. 2024 Feb 14;13(4):1084. doi: 10.3390/jcm13041084**

El objetivo del estudio fue evaluar los parámetros funcionales respiratorios al inicio del estudio y al año de seguimiento en una cohorte agregada de pacientes heterocigotos Pi\*M con variantes raras o nulas (Pi\*MR). Se compararon también los parámetros descritos previamente con un grupo de pacientes Pi\*MZ y Pi\*MS.

Se incluyeron pacientes con las variantes alélicas para alfa-1-antitripsina (AAT) Pi\*MR, Pi\*MZ y Pi\*MS de un hospital italiano. Como criterios de inclusión los pacientes debían tener síntomas respiratorios (tos, disnea) o ser familiares de pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT).

Al inicio del estudio se recogieron datos demográficos, tabaquismo, niveles de AAT, inmunofenotipo de AAT y análisis cualitativo del gen SERPINA-1. El funcionalismo pulmonar se midió mediante espirometría forzada y capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Se obtuvo una tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) de todos los pacientes. Se realizó una evaluación clínica y funcional al año de seguimiento (espirometría y DLCO).

Se incluyeron 60 pacientes heterocigotos Pi\*M: 35 Pi\*MR, 11 Pi\*MZ y 14 Pi\*MS. En el grupo de Pi\*MR, las variantes alélicas raras incluyeron MLowell (9), MProcida (8), MWurzburg (5), MWhitstable (1), I (3), V (2), SMunich (2), Q0Oreum (4) y Q0Perugia (1).

Para el análisis se dividió a los pacientes en tres grupos: Pi\*MR, Pi\*MZ y Pi\*MS. No se objetivaron diferencias significativas en las características basales, ni en el funcionalismo pulmonar. El grupo de Pi\*MZ presentó mayor enfisema en el TCAR respecto a los otros 2 grupos. Tanto en el grupo de Pi\*MR como Pi\*MS, la prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se situó en torno al 25 %, mientras que casi un 50 % eran sujetos sanos. En el grupo Pi\*MZ un 80 % presentaban pre-COPD y solo un 9 % EPOC, mientras que el otro 9% se encontraban sanos.



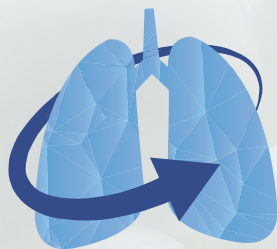
# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

Al año de seguimiento se objetivó un aumento significativo en la disminución anual del volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1) y DLCO en el grupo de pacientes heterocigotos PI\*M con cualquier variante nula o variantes alélicas deficientes raras en comparación con los heterocigotos PI\*MS. No hubo diferencias respecto al grupo de PI\*MZ. Esta caída anual de la función pulmonar se vio acentuada en aquellos pacientes fumadores subrayando el papel que representa el tabaquismo como factor de riesgo en estos pacientes.

Una vez que los pacientes heterocigotos PI\*MR han desarrollado EPOC, muestran una mayor tasa anual de disminución de los principales parámetros funcionales respiratorios en comparación con los sujetos pre-EPOC y sanos. Respecto al grupo de Pi\*MZ, como ya se ha descrito en la literatura previamente, muestran un riesgo incrementado de desarrollar afectación pulmonar ante tabaquismo u otros contaminantes ambientales.

Como limitaciones del estudio hay que tener en cuenta que se agruparon todas las variantes raras o nulas en un único grupo, pudiendo existir diferencias entre ellas y que el porcentaje de pacientes afectados de EPOC fue menor en el Grupo Pi\*MZ en comparación con los PI\*MS y PI\*MR. Como conclusiones: los pacientes heterocigotos PI\*MR tienen una disminución anual de los parámetros funcionales respiratorios similar a los sujetos Pi\*MZ y mayor en comparación con los PI\*MS. En particular, los heterocigotos PI\*MR que fuman y aquellos afectados de EPOC muestran el mayor deterioro de la función pulmonar. Estos resultados sugieren que en los heterocigotos PI\*M que portan una variante alélica rara o nula se debería realizar seguimiento clínico y funcional y ser monitorizados de manera similar a los pacientes PI\*MZ.



## Characteristics associated with SF-36 in alpha-1 antitrypsin deficiency-associated COPD: a cross-sectional analysis

**Autora del comentario:** Dra. Cristina Aljama. *Neumóloga del Hospital Universitario Vall d'Hebron / Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR).*

*Radmila Choate, Kristen E Holm, Robert A Sandhaus, David M Mannino, Charlie Strange*

**BMC Pulm Med. 2024 Mar 18;24(1):138. doi: 10.1186/s12890-024-02953-7**

El objetivo del estudio fue evaluar la asociación entre la Calidad de vida relacionada con la salud (Health-related quality of life - HRQoL) y las características del paciente-enfermedad dentro de una cohorte de personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) asociada a déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT).

Estudio observacional, retrospectivo y transversal realizado entre el 2008 y 2019 en pacientes participantes de AlphaNet (organización de gestión de la salud sin fines de lucro para personas con DAAT en los Estados Unidos a quienes se les prescribe terapia aumentativa). Se excluyeron aquellos pacientes sin patología respiratoria y los que habían recibido un trasplante de pulmón.

Se midió la HRQoL utilizando el cuestionario genérico SF-36. Este cuestionario contiene 8 dominios que se sintetizan en 2, un componente físico (PCS) y un componente mental (MCS). La puntuación de cada dominio varía de 0 a 100, y las puntuaciones más altas reflejan una mejor HRQoL. El SF-36 es un cuestionario auto-informados por el paciente, diseñado para cuantificar el estado de salud en la práctica clínica y la investigación y validado en EPOC. Se recogieron también datos demográficos, de síntomas respiratorios (disnea y expectoración crónica), frecuencia de exacerbaciones y uso de oxigenoterapia crónica de los pacientes incluidos.

Se incluyeron 4398 pacientes con EPOC por DAAT en terapia aumentativa. La edad media fue 57,6 (DE=10,6) años, el 45,4 % eran mujeres y los genotipos graves de DAAT (ZZ, ZNulo o NuloNulo) fueron prevalentes (63 %). El 56,4 % experimentaron  $\geq 2$  exacerbaciones en el último año. La media de disnea medida con la escala modificada de Medical Research Council (mMRC) fue 2,4 (DE = 1,3) y el 49,6 % de todos los participantes tenían puntuaciones de mMRC de 3 o 4.

Respecto a la HRQoL medida con el cuestionario SF-36, la salud física en esta cohorte fue notablemente más baja que en la población general de EE. UU., con una puntuación PCS media de 36,3 (DE = 9,8). Por el contrario, la salud mental fue comparable a la de la población general de EE. UU., con una puntuación media de MCS de 51,2 (DE = 10,8). Ambas puntuaciones de los componentes resumidos, MCS y PCS, mostraron una relación negativa dosis-respuesta significativa con las puntuaciones de mMRC, lo que refleja un peor estado de salud con mayor disnea. Se objetivó la misma relación negativa dosis-respuesta con la frecuencia de exacerbaciones, el uso de oxigenoterapia y la presencia de expectoración crónica.



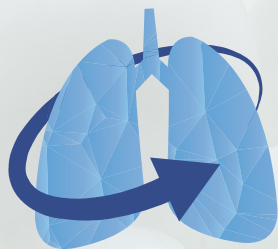
# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

Los participantes de mayor edad obtuvieron mejores puntuaciones en el SF-36 en todas las subescalas, excepto en el funcionamiento físico, que no fue diferente entre los grupos de edad. No hubo diferencias en las puntuaciones de las subescalas físicas o mentales entre hombres y mujeres ni entre las diferentes variantes alélicas de DAAT. Respecto al modelo de regresión multivariable, en el modelo ajustado, todas las variables excepto el uso regular de oxígeno se asociaron significativamente con la puntuación MCS. La puntuación PCS se asoció con la mMRC, la frecuencia de exacerbaciones, el uso regular de oxigenoterapia y la tos productiva.

Como limitaciones, no se evaluó la función pulmonar ni la depresión y ansiedad y pueden haber limitado la interpretación de los resultados y los datos utilizados en este estudio son auto-informados por los participantes lo que puede inducir a error en algunos casos.

Como conclusiones: la salud física percibida por los pacientes se vio significativamente afectada en esta cohorte con EPOC asociada a DAAT, mientras que el estado de salud mental es comparable al de la población general de EE. UU. Varios factores específicos de la enfermedad se asocian con una peor HRQoL y deben tenerse en cuenta para optimizar la calidad de vida de las personas que viven con DAAT.



## Cardiovascular disease in Alpha 1 antitrypsin deficiency: an observational study assessing the role of neutrophil proteinase activity and the suitability of validated screening tools

**Autor del comentario:** Dr. Sergio Curi. *Neumólogo asesor de la REDA-AT. Hospital Universitario de Navarra.*

*E Sapey, L E Crowley, R G Edgar, D Griffiths, S Samanta, H Crisford, C E Bolton, J R Hurst, R A Stockley.*

**Orphanet J Rare Dis. 2024 Mar 21;19(1):130. doi: 10.1186/s13023-024-03124-x.**

El déficit de Alfa 1 Antitripsina (DAAT) es una rara causa genética de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asociada principalmente a la aparición de enfisema, debido a un aumento de la actividad de la proteasa del neutrófilo en el pulmón. Por otro lado, la enfermedad cardiovascular (ECV) es una comorbilidad habitual observada en los pacientes con EPOC sin DAAT. Para predecir el riesgo de desarrollo de ECV existen herramientas no invasivas, como el "QRISK2 score" y la medición de la velocidad de onda del pulso (VOP), que estima la rigidez arterial (central) y se asocia con la carga de placas de ateroma en las arterias coronarias. En este contexto, los autores del artículo querían conocer si existe una relación entre el DAAT y el desarrollo de ECV, ya que los estudios que hasta la fecha habían intentado relacionar ambas entidades, presentan resultados contradictorios, y tampoco habían sido capaces de plantear un posible mecanismo de acción.

Sapey y cols ponen pues en marcha un estudio observacional, constituido por tres cohortes, con participantes reclutados en Birmingham (R.U.) durante 2016 y 2018, con un seguimiento de 4 años. Una de las cohortes se compuso de 228 pacientes con DAAT, siendo uno de los criterios de inclusión el que nunca hubiesen recibido terapia de aumento (sospechando que el aumento de la actividad de la proteasa juega un papel en el daño tisular que genera ECV). La segunda cohorte fue formada por 50 pacientes diagnosticados de EPOC sin DAAT, y la tercera por 51 controles sanos (emparejados por edad con los EPOC sin DAAT). Los pacientes con DAAT eran más jóvenes y habían tenido menor consumo tabáquico. No se encontraron diferencias en cuanto al sexo entre los tres grupos y tampoco las hubo en parámetros de función pulmonar y gravedad de la enfermedad (según rangos establecidos por la GOLD) entre los grupos de DAAT y EPOC sin DAAT.



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

En cuanto a la predicción de riesgo cardiovascular, los autores observaron que en los grupos de EPOC sin DAAT y controles sanos los resultados del QRISK2 y VOP eran altamente concordantes, pero esto no ocurrió en el grupo de DAAT; precisamente porque entre las variables que componen el QRISK2 score (que en este caso es bajo), se incluyen la edad y el consumo de tabaco, que se ajustan automáticamente, pero no ocurre lo mismo con la medición de la VOP. Una vez ajustada la VOP a la edad y consumo de cigarrillos, los autores comprobaron que estaba aumentado en el grupo DAAT con respecto a los otros dos grupos. Del mismo modo, corroboraron que estos pacientes con DAAT y VOP aumentada presentaban peor función pulmonar y mayor actividad de la proteasa del neutrófilo, y también observaron una asociación entre la VOP elevada y presencia de enfisema en la TC. Durante los 4 años de seguimiento del estudio los participantes que fueron diagnosticados de ECV, de forma global resultaron ser los que presentaban un QRISK2 y VOP iniciales elevados. Aunque en el grupo con DAAT aquellos diagnosticados de ECV eran más jóvenes, habían fumado menos y en su caso los valores del QRISK2 eran menores.

Este interesante artículo plantea que efectivamente existe una asociación entre el DAAT y el desarrollo de ECV, probablemente mediante la actividad aumentada de la proteasa del neutrófilo, que del mismo modo que deteriora la función y estructura pulmonar, daña las fibras de elastina de los vasos coronarios y grandes vasos arteriales. Ese cambio de fibras de elastina a fibras de colágeno genera rigidez vascular, que puede estimarse midiendo la VOP, resultando una herramienta predictiva útil en pacientes con DAAT. De aquí podrían abrirse nuevos caminos a estudios donde se contemplen los efectos de la terapia de aumento o antiproteasas en la ECV en pacientes con DAAT, que reforzarían esta hipótesis.





## The impact of alpha-1 antitrypsin deficiency alleles on lung cancer

**Autor del comentario:** Dr. Sergio Curi. *Neumólogo asesor del REDAAT. Hospital Universitario De Navarra.*

José María Hernández-Pérez, Carolina Ramos-Izquierdo, Juan Marco Figueira-Gonçalves, Francisco Martínez-Bugallo, Yolanda Ramallo-Fariña, Lorenzo Pérez-Negrín.

**Transl Cancer Res. 2024 Feb 29;13(2):1125-1130. doi: 10.21037/tcr-23-743.**

Algunos estudios han demostrado que portar un alelo de deficitario de Alfa -1 antitripsina (AAT) es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón (CP), independientemente del grado de consumo de tabaco. Al respecto, se han postulado diversas teorías como, por ejemplo, que el ambiente tisular generado por el desequilibrio proteasa-antiproteasa favorece la acción cancerígena, o que la presencia de niveles bajos de AAT promueve la progresión neoplásica al inhibir la capacidad apoptótica de las células tumorales que, junto con la elastasa de los neutrófilos, pueden activar metaloproteinasas de la matriz que intervienen en la invasión tumoral y el origen de la metástasis. Sin embargo, poco se conoce sobre si portar un alelo deficitario puede tener algún tipo de impacto en el pronóstico y la evolución del CP.

El Dr. Hernández y cols, realizaron un estudio prospectivo observacional que incluyó a pacientes diagnosticados de CP entre diciembre de 2017 y agosto de 2020 en el Hospital Universitario "Nuestra Señora de Candelaria" con la intención de arrojar luces en este aspecto. Se registraron la edad de los pacientes, antecedentes tabáquicos, índice de masa corporal, niveles séricos de AAT al momento del diagnóstico, genotipo de AAT, tipo histológico del CP, y las principales comorbilidades. La estadificación del CP se llevó a cabo mediante el sistema TNM de la octava edición. Se cuantificó la concentración sérica de AAT mediante nefelometría y se determinó el genotipo. Los dos alelos deficitarios más comunes (Pi\*S y Pi\*Z) se genotiparon mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. Los genotipos obtenidos se correlacionaron con los valores plasmáticos de AAT de referencia del centro. A los pacientes con niveles séricos de AAT que no coincidían con los esperados para los genotipos S/Z obtenidos se les realizó la secuenciación completa del gen SERPINA1. Finalmente, según el genotipo de AAT, los pacientes se dividieron en el grupo con deficiencia (Pi\*≠MM) o sin deficiencia (Pi\*=MM).

En 164 pacientes se completó el análisis, siendo la duración media del seguimiento de 13 ± 10 meses. Fallecieron 92 pacientes (56,1 %), con un seguimiento medio de 9±7 meses. Los pacientes se clasificaron en estadio I (4,2 %), estadio II (8,3 %), estadio III (31,2 %) y estadio IV (56,3 %), según el TNM, y el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma (40,9 %). Veintiocho pacientes (17 %) resultaron portadores de un alelo deficiente (26 Pi\*MS, 1 Pi\*MZ, 1 Pi\*MMbeerlen). Los autores no encontraron diferencias significativas en las características basales entre Pi\*≠MM y Pi\*=MM, incluidos los niveles séricos de AAT. Sin embargo, los pacientes del grupo Pi\*≠MM tuvieron un mayor riesgo de muerte en los



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

primeros 6 meses después del diagnóstico en comparación con sujetos  $Pi^*=MM$  (HR = 2,04; IC del 95 %: 1,04–4,0;  $P = 0,038$ ). Además, se realizó un segundo análisis excluyendo el CP de células pequeñas, manteniéndose el aumento en la mortalidad en los primeros 6 meses en aquellos sujetos portadores de alelos deficientes (HR = 2,24; IC 95 %: 1,11–4,55;  $P = 0,025$ ). Señalan los autores que, el hecho de que no hubiese diferencias significativas entre los niveles séricos de AAT en pacientes portadores de un alelo deficiente en comparación con pacientes sin deficiencia, podría deberse a un problema en la actividad de la AAT y por tanto no en su cantidad sino en su funcionalidad, donde a pesar de niveles normales o incluso elevados de AAT, dicha proteína tiene poca o nula actividad antielastasa.

Ante estos resultados concluyen los autores, que la presencia de un genotipo deficiente de AAT podría ser un potencial marcador pronóstico en el CP avanzado y, si bien se necesitan estudios más amplios que justifiquen sus hallazgos, estos datos proporcionan un punto de partida para futuras líneas de investigación.