



Alpha1-antitrypsin deficiency and asthma

Emanuele Stirpe, Floriana Bardaro

Monaldi Arch Chest Dis. 2022 Feb 22;92(4). doi: 10.4081/monaldi.2022.2179

Autor del comentario: Dr. Francisco Javier Michel De La Rosa. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Donostia, País Vasco.

En este artículo Stirpe E y Bardaro F realizan una revisión del déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) y su relación con el asma, de los artículos publicados en inglés en 2000-2020 y seleccionados de PubMed. De 148 artículos iniciales incluyen finalmente 42 artículos para esta revisión.

Son varios los aspectos que se abordan de esta relación entre estas dos enfermedades.

a) El DAAT se puede diagnosticar erróneamente como asma, ya que con cierta frecuencia síntomas asma-like son la primera manifestación del DAAT.

b) El asma es un factor de riesgo para presentar una EPOC más grave en los pacientes con DAAT, con una pérdida acelerada de función pulmonar.

c) Una de las manifestaciones respiratorias del DAAT podría ser el asma, o dicho de otra forma, el DAAT predispondría al desarrollo de asma, pero la cuestión sigue en el aire:

A favor:

- El Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group encuentran un 35 % de diagnósticos de asma.
- Eden E et al, comparan 38 pacientes con DAAT grave y obstrucción al flujo aéreo con 22 pacientes con EPOC sin DAAT, encuentran asma en 22% vs 5%, $p < 0.05$.
- Eden E et al, entre 284 pacientes con asma mal controlada, encuentran alelos deficitarios en el 10,5 % y DAAT leves en el 2,4 %, estos últimos con una tendencia a una mayor respuesta broncodilatadora.

En contra:

- Veith M et al. El genotipo PI^*ZZ se encontraba de forma significativamente más frecuente en pacientes con EPOC/enfisema (9.12 %) o bronquiectasias (7.02 %) que en pacientes con asma (2.77 %).
- Miravittles M et al, en 111 pacientes con asma no seleccionados, encuentran un 19,8 % de fenotipos deficientes, similar a la población general.
- von Ehrenstein OS et al, en 5629 niños de 9-11 años, no estaban relacionados con un mayor riesgo de desarrollar asma, ni los niveles de AAT ni los genotipos PI^*MS o PI^*MZ .
- Suarez Lorenzo I et al, estudian 648 pacientes con asma alérgica a ácaros y encuentran un 22.4 % con genotipos deficitarios, similar a la población española.



d) La presencia de DAAT en pacientes con asma podría conferir una mayor gravedad a esta última enfermedad aunque no parece probable.

A favor:

- von Ehrenstein OS et al, en 5629 niños de 9-11 años, los asmáticos con bajos niveles de AAT eran propensos a desarrollar mayor hiperrespuesta bronquial y reducida función pulmonar.

En contra:

- Miravittles M et al, en 111 pacientes con asma no seleccionados, no encuentran distintas concentraciones séricas de AAT entre los diferentes grados de gravedad del asma ni que los fenotipos deficientes heterocigotos confieran tampoco mayor gravedad.
- Van Veen et al, en 122 pacientes con asma grave, encuentran que un fenotipo deficitario (4,9 %) no era un factor de riesgo relevante para el desarrollo de obstrucción al flujo aéreo persistente.
- Suarez Lorenzo I et al, en 648 pacientes con asma alérgica a ácaros, ni el asma grave ni el FEV1 se correlacionaban con genotipos deficitarios ni concentraciones de AAT.

e) La atopia es más frecuente en los pacientes con DAAT.

- 48 % en EPOC asociado a DAAT grave vs 28 % en los controles con EPOC.
- de 58 asmáticos, atopia en 91% de los 22 que tenían genotipos deficitarios vs. 64 % ($p= 0.031$) de los 36 que no los tenían.

f) El DAAT y el asma comparten mecanismos fisiopatológicos, sobre todo el asma neutrofílico.

Tras los resultados antes resumidos, los autores del artículo que nos ocupa, consideran en la Discusión la necesidad de establecer una alto índice de sospecha de DAAT en los pacientes con asma grave no controlada, con obstrucción fija al flujo aéreo o con enfisema concomitante, teniendo en cuenta que niveles falsamente elevados o “normalizados” de AAT se pueden encontrar en situaciones de inflamación o neoplasia.



Cancer risk in severe alpha-1-antitrypsin deficiency

Adriana-Maria Hiller, Magnus Ekström, Eeva Piitulainen, Anne Lindberg, Eva Rönmark, Hanan Tanash

Eur Respir J. 2022 Oct 27;60(4):2103200.doi: 10.1183/13993003.03200-2021

Autor del comentario: Dr. Francisco Javier Michel De La Rosa. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Donostia, País Vasco.

El déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) está asociado principalmente con el desarrollo de enfisema pulmonar, cirrosis hepática y hepatocarcinoma. Otras patologías se estima que pudieran estar también relacionadas, como las bronquiectasias y el asma bronquial, y hay datos que apuntan a una posible relación con el desarrollo de cánceres de distinta localización.

Los autores de este artículo, a partir del registro sueco, incluyen 1570 personas con genotipo PI*ZZ y 5951 controles obtenidos de tres cohortes poblacionales de tres periodos distintos, que cumplieron un cuestionario. Cruzan los datos de los participantes con el registro nacional sueco de pacientes, el registro sueco de cáncer y el registro sueco de causas de muerte, con objeto de analizar la implicación del DAAT PI*ZZ en el desarrollo de cáncer de cualquier tipo y también de forma separada los cánceres hepáticos y los cánceres no hepáticos.

Encuentran una mayor incidencia de cáncer en los pacientes con DAAT PI*ZZ que en los controles (HR 1,48, IC95 % 1,24-1,76, $p < 0.001$) que se mantiene tras ajustar para algunos factores de riesgo (sexo, edad en el momento de la inclusión, tabaquismo (de forma dicotómica alguna vez fumador/hunca fumador ya que en los controles no se analizaba el consumo acumulado de tabaco) y presencia de hepatopatía en el momento de la inclusión) (HR 1,50, IC95 % 1,26-1,79).

Como era de esperar, el riesgo de cáncer hepático era mucho mayor en los pacientes PI*ZZ (HR 20,34, IC95 % 8,83-46,86, $p < 0.001$). También el riesgo para el resto de tipos de cáncer tomados en conjunto (en el análisis multivariante HR 1,27, IC95 % 1,05-1,53); sin embargo, cuando se analizan los cánceres no hepáticos de forma individual, se pierde la significación estadística.

Sorprendentemente, para el cáncer de pulmón, el genotipo PI*ZZ aparece como un posible factor protector, aunque sin alcanzar significación estadística (HR 0,36, IC95 % 0,11-1,17, $p=0.09$), lo cual va en contra de previos estudios. El DAAT podría no ser un factor de riesgo suficiente para desarrollar cáncer de pulmón en ausencia de tabaquismo y EPOC o enfisema, como apunta también un estudio de casos y controles que no encuentra más cáncer de pulmón en los no fumadores con alelos deficitarios.



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

Este manifiesto riesgo de desarrollar cáncer de hígado entre las personas con DAAT PI*ZZ, obliga a realizar controles periódicos en estos pacientes para detectarlo precozmente.

Como señalan M. Barrecheguren y M Miravittles en la editorial que acompaña este artículo, el estudio de Hiller y colaboradores revela un mayor riesgo de otros tipos de cáncer, pero no de forma concluyente y manifiestan que solo los grandes registros de DAAT, como el registro EARCO, nos podrán dar respuesta a esta cuestión.



Influence of SERPINA1 gene polymorphisms on anemia and chronic obstructive pulmonary disease

Thangavelu Sangeetha, Tajuddin Nargis Begum, Balasubramanian Balamuralikrishnan, Meyyazhagan Arun, Kannan R R Rengasamy, Natchiappan Senthilkumar, Shanmugam Velayuthaprabhu, Muthukrishnan Saradhadevi, Palanisamy Sampathkumar, Arumugam Vijaya Anand.

J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2022 Oct 17;2022:2238320. doi: 10.1155/2022/2238320

Autora del comentario: Dr. Francisco Dasí Fernández. Fundación para la Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia/Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que los procesos inflamatorios y la sepsis disminuyen la disponibilidad de hierro al inhibir su absorción intestinal por inhibición de la ferroportina 1, aumentar su captación y almacenamiento por los macrófagos mediante el aumento de la ferritina e inhibir su liberación desde los macrófagos y el hígado a la transferrina (por inhibición de la ferroportina 1). La inhibición de la ferroportina 1 es causada por la hepcidina, la cual se comporta como un reactante de fase aguda en respuesta a la IL6. El resultado final es que el hierro se quedaría retenido en el interior de enterocitos, hepatocitos y macrófagos y no estaría disponible para la síntesis de hemoglobina, dando lugar al desarrollo de anemias ferropénicas.

Basándose en observaciones previas que indican que las propiedades anti-inflamatorias de la AAT y su papel como inductor de la expresión de hepcidina, los autores estudian la asociación entre las mutaciones Z (rs2984974) y S (rs17580) y la anemia y la EPOC, así como las posibles diferencias entre individuos que viven a diferentes alturas.

En el estudio se analizan los polimorfismos rs2984974 (mutación Z) y rs17580 (mutación S) en 312 pacientes con anemia (n=207), con EPOC (n=105) e individuos control (n=206). Los resultados indican que existen mutaciones en estos loci tanto en los pacientes con anemia como en los pacientes con EPOC, siendo estos últimos más susceptibles a tener mutaciones. Asimismo, se encuentra un mayor número de pacientes con mutaciones entre aquellos que vivían a mayor altura. Los autores concluyen que existe una correlación positiva entre las mutaciones Z y S del gen SERPINA1 y el desarrollo de anemia y EPOC, situaciones que se verían agravadas en aquellos individuos que viven a gran altura.



Novel SERPINA1 Alleles identified through a large alpha-1 antitrypsin deficiency screening program and review of known variants

Gayle S Wiesemann, Regina A Oshins, Tammy O Flagg, Mark L Brantly

Chronic Obstr Pulm Dis. 2023 Jan 25;10(1):7-21. doi: 10.15326/jcopdf.2022.0321

Autora del comentario: Dr. Francisco Dasí Fernández. Fundación para la Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia/Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA.

En este trabajo los autores describen la identificación de 22 alelos no descritos previamente en el gen *SERPINA1*. El screening inicial se realizó en base a la historia clínica familiar de los pacientes que era susceptible de un posible diagnóstico de DAAT. Los criterios para un screening más amplio se basaron en:

1. Niveles plasmáticos de AAT menores de 10 μ M, y
2. Un primer screening mediante discriminación alélica (qPCR) de los alelos S y Z.

En aquellos casos en los que no existía concordancia entre los niveles plasmáticos de AAT y los fenotipos MZ, SZ o ZZ se llamaba al médico responsable del paciente y se invitaba al paciente a unirse al programa de screening de la alpha-1 Foundation. En estos casos se realizó la secuenciación del ADN en base a los siguientes criterios:

1. Discriminación alélica con resultado no-S no-Z,
2. Niveles plasmáticos de AAT menores de 10 μ M, y
3. Patrón de movilidad en isoelectroenfoque inusual.

Con el fin de conocer la posible patogenicidad de las nuevas mutaciones descubiertas, las secuencias polimórficas se introdujeron en el programa PolyPhen-2, el cual predice el impacto de las sustituciones de aminoácidos sobre la estructura y función de la AAT. Un score > 0.8 indica que la mutación es probablemente patogénica.

Basándose en esta estrategia, los investigadores descubren 22 nuevas mutaciones de las que 13 representan alelos nulos, 7 son deficientes y 2 son normales. Los 7 alelos deficientes presentaban un score > 0.8 y una historia clínica de enfermedad respiratoria y/o hepática, lo que como ya se ha comentado anteriormente indica posible patogenicidad y deberían, por tanto, ser tenidas en cuenta desde el punto de vista clínico.

Por último, los autores hacen una revisión bibliográfica con el fin de construir unas tablas excelentes en las que describen las diferentes mutaciones clasificadas en nulas, deficientes y normales.