

## Clinical features in patients with severe Alpha-1 antitrypsin deficiency due to rare genotypes

**Autor del comentario:** Dra. Ana Bustamante. *Jefa de Sección de Neumología. Hospital Sierrallana-Tres Mares, Cantabria*

*Ilaria Ferrarotti, Davide Piloni, Asia Filosa, Stefania Ottaviani, Valentina Barzon, Alice Maria Balderacchi, Luciano Corda, Christine Seebacher, Sara Magni, Francesca Mariani, Paolo Baderna, Paola Confalonieri, Leonardo Iannacci, Silvia Mancinelli, Paola Putignano, Carlo Albera, Giulia Maria Stella, Maria Cristina Monti, Angelo Guido Corsico.*

**Pulmonology. 2025 Dec 31;31(1):2429911. doi: 10.1080/25310429.2024.2429911.**

Es un estudio retrospectivo y observacional en el que se describen las características de los pacientes déficit de Alfa-1-antitripsina con variantes genéticas raras incluidos en el registro italiano de DAAT (RIDA 1) en 2022.

En el estudio se comparan tres grupos de pacientes: PI\*ZZ (n 360), PI SZ\* (n169) y PI\*R (genotipos raros. n 161). Dentro del grupo PI\*R se encuentran 22 alelos diferentes, 5 de ellos tienen una frecuencia > 5 %: 10 PI\*Z/M<sub>prociada</sub> (14.93 %), 6 PI\*Z/M<sub>wurzburg</sub> (8.96 %), 5 PI\*Z/I (7.46 %), 5 PI\*M<sub>malton</sub>/M<sub>malton</sub> (7.46 %), 4 PI\*Z/M<sub>malton</sub> (5.97 %).

No se observaron diferencias entre los tres grupos en cuanto al sexo, tabaquismo, la exposición ocupacional y la edad en el momento del diagnóstico. La edad de inicio de los síntomas respiratorios fue mayor en PI\*SZ en comparación con PI\*ZZ y PI\*R, aunque sin alcanzar significación estadística.

La concentración plasmática de AAT en los grupos PI\*R, PI\*SZ y PI\*ZZ fue de 30.5, 62.0, and 26.0 mg/dL, respectivamente, por encima del nivel protector en el grupo SZ y por debajo de este en los grupos PI\*ZZ y PI\*R.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos al analizar la causa del diagnóstico (Enfermedad respiratoria en el 62.6 % de los casos, hepática en el 5.7 %, o en screening familiar en un 18.1 %). Tenían enfermedad pulmonar un 62.7 % en el grupo PI\*R, un 61.2 % en el PI\*ZZ y un 50 % en el PI\*SZ. En cuanto a la función respiratoria; en los grupos PI\*R y PI\*ZZ se encontró una obstrucción más grave que en el grupo PI\*SZ. La tasa de caída anual en el FEV1 y la FVC no presentó diferencias significativas entre los tres grupos, pero era muy similar en los grupos PI\*ZZ y PI\*R.

En este trabajo se puede concluir que, aquellos pacientes portadores de cualquier combinación de alelos patológicos que origine una deficiencia severa de AAT, pueden desarrollar enfermedad respiratoria, incluso en ausencia de factores externos, con unas características clínicas y una evolución funcional similar a la de los pacientes con genotipo PI\*ZZ. Por lo tanto, sería deseable un diagnóstico precoz y fiable de estos genotipos poco frecuentes. Además, estos pacientes deberían de poder beneficiarse de las mismas recomendaciones, medidas preventivas y opciones de tratamiento, incluida el tratamiento aumentativo, disponibles para los pacientes PI\*ZZ.



## Recommendations for the diagnosis and treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency

**Autor del comentario:** Dra. Ana Bustamante. *Jefa de Sección de Neumología. Hospital Sierrallana-Tres Mares, Cantabria*

*Paulo Henrique Ramos Feitosa, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano, Claudia Henrique da Costa, Amanda da Rocha Oliveira Cardoso, Luiz Fernando Ferreira Pereira, Frederico Leon Arrabal Fernandes, Fábio Marcelo Costa, Manuela Brisot Felisbino, Alina Faria França de Oliveira, Jose R Jardim, Marc Miravittles.*

**J Bras Pneumol. 2024 Dec 6;50(5):e20240235. doi: 10.36416/1806-3756/e20240235.**

En este artículo de 2024, de la Sociedad Brasileña de Neumología y Tisiología, se revisa la fisiopatología del DAAT (Déficit de alfa-1 antitripsina) y se establecen recomendaciones para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de esta entidad.

Se recomienda iniciar el estudio de DAAT: en paciente con EPOC o enfisema (con independencia de la edad o la raza); en adultos asmáticos con obstrucción persistente en la espirometría; en las bronquiectasias de origen no aclarado; en la hepatopatía crónica de etiología no aclarada; en la pancreatitis necrotizante; en las vasculitis C-ANCA +; en familiares de primer grado o parejas de individuos con DAAT; en presencia de historia familiar de alguna de las anteriores. (Tabla 2, pg 7). Se recomienda el estudio de padres, hermanos, hijos y parejas de los casos índice, incluso si son asintomáticos (En este grupo se recomienda realizar directamente un estudio genético).

Se recomienda la realización de niveles de AAT por inmunonefelometría y en caso de que el nivel obtenido sea  $< 116$  mg/dl se recomienda realizar fenotipo o genotipo. En los casos en que se opte por la realización inicial de un genotipo, se recomienda el estudio en saliva de Progenika Biopharma. En aquellos casos con niveles de AAT  $< 50$  mg/dl en los que no se encuentren alelos deficitarios o si existe discordancia entre el genotipo y los niveles obtenidos en plasma, se recomienda realizar secuenciación genética. (Fig 1 pg 8).

Las personas diagnosticadas de DAAT grave, asintomáticas deben de recibir consejo para evitar exposición a tóxicos inhalados (consejo antitabáquico, evaluación de exposiciones laborales...) y, en la medida de lo posible, seguir controles que permitan detectar la aparición precoz de enfermedad respiratoria o hepática.

En cuanto al tratamiento del DAAT con enfermedad pulmonar, se recomiendan tratamientos inespecíficos, similares a los seguidos en pacientes con EPOC: evitación de tóxicos inhalados (tabaco, humo, químicos...), vacunaciones (gripe, neumococo), tratamiento farmacológico (broncodilatadores con o sin corticoides inhalados), rehabilitación, oxigenoterapia, soporte nutricional... En casos avanzados valorar reducción de volumen o trasplante pulmonar.



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

También se revisan los estudios en los que se fundamenta el tratamiento específico (infusión endovenosa de alfa-1 antitripsina), así como las recomendaciones de otras sociedades para indicar este tratamiento.

Finalmente, en el documento de la Sociedad Brasileña de Neumología, se recomienda el tratamiento aumentativo en pacientes con niveles de AAT por debajo del umbral de protección (<57 mg/dl) y genotipo PI\*ZZ, PI\*Q0 u otras variantes raras (p ej: PI\*Mpalermo...). Los pacientes deben de ser no fumadores o exfumadores, presentar pérdida funcional demostrada por encima del nivel fisiológico (incluso en pacientes con función pulmonar normal o con obstrucción leve, moderada o grave del flujo aéreo). En los pacientes con FEV1 > 80 % del teórico, se define "perdida funcional excesiva" como una caída de > 100ml/año en un periodo de tres años. Se recomienda no discontinuar el tratamiento si el FEV1 cae por debajo del 25 % del valor teórico. No está clara la indicación de tratamiento en pacientes con PI\*SZ, incluso aunque el nivel de AAT se encuentre bajo el umbral de protección.



## COVID-19 in Individuals with Severe Alpha 1-Antitrypsin Deficiency

Autor del comentario: Dr. Javi Michel. *Hospital Universitario de Donostia.*

*Hanan Tanash, Erona Tahiri Blakaj, Eeva Piitulainen, Suneela Zai-gham.*

**Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2024 Dec 9:19:2661-2669. doi: 10.2147/COPD.S482323..**

La alfa-1 antitripsina (AAT) además de su principal o más conocida función como antielastasa, tiene funciones inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antivíricas, esta última, por ejemplo, inactivando la serinproteasa antimembrana 2 (TMPRSS2) que juega un importante papel en facilitar la entrada celular de los virus y su replicación, incluyendo el SARS-CoV-2. De este modo, durante la pasada pandemia por este virus, se consideró la posibilidad de que el déficit de AAT (DAAT) pudiera conllevar un mayor riesgo de infección por este virus y una mayor gravedad cuando la infección se producía.

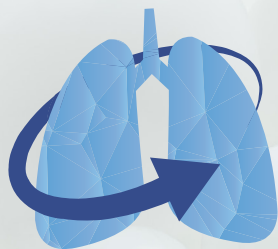
H. Tanash y colaboradores publican este artículo en 2024, donde analizan si el DAAT confería una mayor gravedad en la presentación del Covid-19, mediante entrevistas entre 2021-2023, a 863 personas con DAAT grave PI\*ZZ incluidos en el registro nacional de Suecia de DAAT; éstos representaban el 69 % de las 1252 personas invitadas a participar, el 53 % padecían EPOC y ninguno recibía tratamiento aumentativo con AAT.

De los 863 entrevistados, 231 (27 %) padecieron Covid-19, de los cuales 23 (10 %) presentaron un cuadro grave (que precisó hospitalización) y 208 (90 %) un cuadro leve (no hospitalizados).

Los pacientes con un cuadro grave (hospitalizados), tenían mayor edad ( $p = 0.015$ ), menor FEV1 ( $p < 0.001$ ), con más frecuencia eran fumadores o exfumadores ( $p < 0.001$ ) y tenían más comorbilidades (trasplante de pulmón, EPOC, enfermedad cardiovascular y diabetes) en comparación con los leves.

Los pacientes con EPOC tenían un riesgo 5 veces mayor de ser hospitalizados que los que no tenían EPOC (HR 5.43 (IC95 % 1.61-18.27),  $p = 0.006$ ), riesgo que persistía tras ajustar por edad, sexo y comorbilidades (HR 4.82 (IC95 % 1.35-17.18),  $p = 0.015$ ) y también tras un ajuste adicional por antecedentes de tabaquismo (HR 3.72 (IC95 % 1.04-13.23),  $p = 0.043$ ). Los pacientes con EPOC de la población general también tienen un riesgo 4 veces mayor de presentar una forma grave de Covid-19, por lo que el riesgo encontrado en este estudio sería atribuible a la EPOC sin riesgo adicional por el DAAT grave.

Este artículo no apoya un mayor riesgo de infección por Covid-19 ni una mayor gravedad de la infección en pacientes con DAAT, en consonancia con un estudio británico basado en una cohorte de >500.000 participantes; sin embargo, otros estudios también mencionados en la discusión de este artículo, sí encuentran una relación entre DAAT y Covid-19, un estudio portugués, un estudio italiano y un más reciente estudio español de 2023.



### Alpha-1 antitrypsin deficiency associated with increased risks of skin cancer, leukemia, and hepatic cancer: A nationwide cohort study

Autor del comentario: Dr. Javi Michel. *Hospital Universitario de Donostia.*

*Nanna J Korsbæk, Eskild M Landt, Sarah C W Marott, Børge G Nordestgaard, Gabrielle R Vinding, Gregor B E Jemec, Morten Dahl.*

**AJ Intern Med. 2024 Dec;296(6):460-467. doi: 10.1111/joim.20016.**

La función principal de la alfa-1 antitripsina (AAT) es su función antielastasa del neutrófilo y la elastasa neutrofílica estimula el crecimiento neoplásico y las metástasis; de este modo, los pacientes con déficit de AAT (DAAT) tienen un exceso de actividad elastasa y esto podría contribuir a una mayor incidencia de neoplasias malignas.

Con esta hipótesis, NJ Korsbaek y colaboradores plantean el siguiente estudio. A partir de tres fuentes en Dinamarca, encuentran 2.702 individuos con DAAT diagnosticados entre 1971-2018 y los comparan con 26.750 controles sin DAAT ajustados por edad, sexo y municipalidad (para evitar entre otros, diferencias en los servicios sociales o cuidados de salud entre las distintas municipalidades (zonas)). Para el análisis estratificado obtienen los siguientes diagnósticos: cirrosis hepática, EPOC, enfermedad cutánea y cardiopatía isquémica; los pacientes con DAAT tenían con mayor frecuencia que los controles, como era de esperar, EPOC y cirrosis hepática.

Encuentran que los pacientes con DAAT respecto a los controles, presentaban más cáncer de piel (HR 2,18, (IC95 %: 1,81-2,63)), más leucemia (HR 1,76, (IC95 %: 1,12-2,79)), más cáncer hepático (HR 3,91 (IC95 %: 2,23-6,85)) y más cáncer en general (HR 1,25 (IC95 %: 1,13-1,38)).

Estos resultados coinciden con un estudio sueco con 1.570 DAAT - PI\*ZZ y 5.951 controles que también demuestran mayor incidencia de cáncer hepático y de cáncer no hepático (no de cáncer de piel ni de linfoma de forma individual, probablemente por el escaso número de estos cánceres en su estudio) y dos recientes estudios británicos de bases de datos de biobanco que también encuentran un mayor riesgo de cáncer de hígado.

Quiero destacar, que tanto este estudio danés como el de Suecia, no encuentran un mayor riesgo de cáncer de pulmón entre los pacientes con DAAT, y en este estudio tampoco cuando se estratifican por la presencia de EPOC. Una revisión sistemática de un grupo investigador de Galicia publicada en 2021, sí observaba esta asociación entre DAAT y cáncer de pulmón; sin embargo este mismo grupo publican en 2022 un estudio de casos y controles en nunca fumadores y no encuentran asociación entre cáncer de pulmón y alelos deficitarios de AAT. Korsbaek y cols concluyen que los hallazgos de su estudio podrían llevarnos a una estrategia de detección precoz de estos cánceres.