



## Characterization of the Mmalton carrie's cohort within the EARCO (European Alpha-1 Antitrypsin Research Collaboration) registry

Autor del comentario: Dra. Mª Isabel Parra. Neumología. HCU Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Beatriz D. Ferraz, María Sucena, Margarita Fonseca Cardoso, Alice M. Turner, José María Hernández-Pérez, María Torres-Duran, Hanan Tanash, Carlota Rodríguez-García, Jens-Ulrik Jensen, Angelo Corsico, José Luis López-Campos, Kenneth Chapman, Christian F. Clarenbach, Joana Gomes, Marc Miravitles and Beatriz Lara.

BMC Pulm Med. 2025 Apr 23;25(1):187. doi: 10.1186/s12890-025-03651-8.

El déficit de alfa-1 antitripsina (AAT) se transmite genéticamente. Los alelos deficitarios más frecuentes son Pi ZY después Pi S. El alelo Pi Mmalton estaría en 4º lugar en frecuencia, aproximadamente en un 5 % de los casos deficitarios identificados en Europa, con mayor prevalencia en los países mediterráneos. El diagnóstico puede retrasarse por su similitud con el alelo M2. Se asocia con niveles bajos de AAT en plasma e inclusiones hepáticas.

El objetivo del estudio es la caracterización de los pacientes con Pi Mmalton incluidos en el registro europeo de pacientes con déficit de AAT (EARCO) y compararlos con los pacientes Pi ZZ de dicho registro. 2074 casos en el registro total hasta ese momento, de ellos 59 (2.8 %) tenían al menos un alelo Pi Mmalton, 827 (39.8 %) Pi ZZ

Se establecieron 3 grupos, Pi Mmalton moderado (26 pacientes) que incluían pacientes Pi Mmalton/Pi S (25 pacientes, 42 %) y Pi Mmalton/Pi I (1 paciente, 2 %). El grupo Pi Mmalton severo, formado por individuos homocigotos Pi Mmalton (6 pacientes, 10 %) o bien Pi Mmalton en combinación con los alelos Pi Z (24, 41 %) Pi M Procida (1, 2 %) o Pi M Herleén (2, 3 %). El tercer grupo estaba constituido por individuos Pi ZZ.

Los grupos presentaban características similares respecto a la edad y el índice de masa corporal. Había mayor número de varones y de ex fumadores en el grupo Pi Mmalton severo y de no fumadores en el grupo Pi ZZ. La exposición ambiental sobre todo al polvo y humo era mayor en los pacientes Pi Mmalton.

La mayoría se diagnosticó por presentar síntomas respiratorios. La prevalencia de enfermedad pulmonar en los grupos Pi Mmalton severo y Pi ZZ fue similar, así como el descenso del cociente FEV1/FVC siendo menor en el grupo Pi Mmalton moderado.

La afectación hepática fue en general poco frecuente en todos los grupos.

El porcentaje de pacientes en tratamiento era mayor en los grupos Pi Mmalton severo y Pi ZZ, con una edad de inicio más precoz que en el grupo Pi Mmalton moderado.

Los autores indican que es importante diferenciar distintos subgrupos Pi Mmalton puesto que la severidad de la afectación respiratoria puede variar dependiendo del otro alelo y que la colaboración internacional puede ayudar en el estudio de los pacientes con estas mutaciones poco frecuentes.



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA



## Progression and Augmentation Therapy in Pi SZ and Pi ZZ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: A Longitudinal Functional and Densitometric Study

**Autor del comentario:** Dra. Mª Isabel Parra. Neumología. HCU Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Soha Esmaili, Juan Luis Rodríguez Hermosa, Gianna Vargas Centanaro, José Luis Álvarez-Sala, Iman Esmaili and Myriam Calle Rubio.

**Observational Study. Biomolecules. 2025 Apr 17;15(4):599. doi: 10.3390/biom15040599.**

En este estudio se analiza la evolución de los pacientes con déficit de alfa 1 antitripsina (AATD) Pi SZ y Pi ZZ, el impacto del tratamiento sustitutivo y el papel de factores de riesgo como el tabaco y las exacerbaciones.

Es un estudio prospectivo y observacional, con un periodo de seguimiento de 2 años. Se incluyeron 74 pacientes diagnosticados de EPOC, con FEV1/FVC postbroncodilatador inferior a 0.7, Pi SZ (41) o Pi ZZ (33). Se excluyeron aquellos que presentaban comorbilidades que pudieran interferir en la progresión de la enfermedad.

Se analizaron variables clínicas, edad, niveles de AAT, escala de disnea mMRC, SGRQ, funcionales, FEV1, DLCO y KCO y análisis densitométrico mediante TAC. La densidad pulmonar se cuantificó mediante el percentil 15 (PD-15) y el porcentaje del volumen pulmonar por debajo de -950 unidades Hounsfield (HU-950).

La progresión de la enfermedad y la tasa de descenso del PD-15 fue mayor en el grupo ZZ que en el grupo SZ, tanto en tratados como en no tratados.

Los pacientes tratados y diagnosticados hace más de 5 años de su inclusión en el estudio presentaron mayor descenso anual en el FEV1, el PD-15 y HU -950 que los tratados y diagnosticados hace menos de 5 años.

En los pacientes ZZ no tratados, el descenso en el PD-15 era aún mayor en los pacientes con FEV1 < 40 % mientras que en los SZ no tratados era en aquellos que tenían un FEV1 > 70 %.

El tabaco y las exacerbaciones se asociaron con un mayor descenso tanto en parámetros funcionales como densitométricos.

El tratamiento sustitutivo disminuye el descenso en el PD-15 en todas las regiones del pulmón, especialmente en las bases pulmonares.



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

El descenso en los parámetros funcionales tuvo muy buena correlación con el descenso en los parámetros densitométricos, especialmente en los pacientes diagnosticados hace más tiempo, siendo de utilidad para predecir de manera precoz el deterioro de la función pulmonar.

Los autores recomiendan el manejo personalizado de los pacientes con AATD, integrando genotipo, estadio de la enfermedad y factores de riesgo modificables en la toma de decisiones. La incorporación de la pérdida de densidad en las distintas regiones pulmonares, podría ayudar en la estratificación del riesgo y en el manejo terapéutico de estos pacientes.

Recomiendan también el inicio precoz del tratamiento sustitutivo para preservar lo máximo posible la función pulmonar a largo plazo.



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA



## Lung transplant outcomes for recipients with alpha-1 antitrypsin deficiency, by use of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy

**Autor del comentario:** Dra. Myriam Calle. Profesor Titular de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Jefe de Sección de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos (IDISCC). CIBER Enfermedades Respiratorias. Instituto Carlos III. Madrid.

Atharv V Oak, Jessica M Ruck, Alfred J Casillan, Armaan F Akbar, Ramon A Riojas, Pali D Shah, Jinny S Ha, Sara Strout, Allan B Massie, Dorry L Segev, Christian A Merlo, Errol L Bush.

**JHLT Open. 2024 Dec 24:7:100201. doi: 10.1016/j.jhlto.2024.100201.**

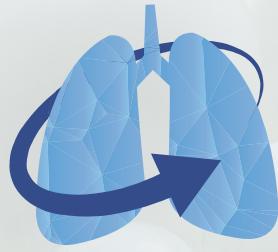
La alfa-1 antitripsina (AAT) además de su principal o más conocida función como antielastasa, tiene funciones inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antivíricas, esta última, por ejemplo, inactivando la serinproteasa antimembrana 2 (TMPRSS2) que juega un importante papel en facilitar la entrada celular 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 una 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.



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

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.



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA



## Longitudinal Outcomes in Pi\*MZ Alpha-1Antitrypsin Deficient Individuals with Tobacco Smoking History from the SPIROMICS Cohort

**Autor del comentario:** Dra. Myriam Calle. Profesor Titular de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Jefe de Sección de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos (IDISCC). CIBER Enfermedades Respiratorias. Instituto Carlos III. Madrid.

Igor Barjaktarevic, Roxana Hixson, Zian Zhuang, Russell G Buhr, Vickram Tejwani, R Graham Barr, Lori A Bateman, Surya P Bhatt, Eugene R Bleecker, Christopher B Cooper, Jeffrey L Curtis, M Bradley Drummond, Spyridon Fortis, Auyon J Ghosh, MeiLan Han, Nadia N Hansel, Eric A Hoffman, Jill Ohar, Fernando J Martinez, Deborah A Meyers, Robert Paine 3rd, Cheryl S Pirozzi, Robert Sandhaus, Charlie Strange, Donald P Tashkin, J Michael Wells, Prescott Woodruff, Victor E Ortega.

**Ann Am Thorac Soc . 2025 Mar 11. doi: 10.1513/AnnalsATS.202411-1209OC.**

El genotipo PiMZ es frecuente en la población general y se ha debatido su relevancia clínica, particularmente en individuos con antecedentes de tabaquismo. El estudio se propuso analizar los desenlaces longitudinales en sujetos PiMZ con historia de tabaquismo, comparados con sujetos Pi\*MM (genotipo normal), utilizando datos de la cohorte SPIROMICS, una base de datos multicéntrica y prospectiva de adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o riesgo de desarrollarla.

Se incluyeron adultos con historia de tabaquismo ( $\geq 20$  paquetes-año), con estudio genético de déficit de alfa1antitripsina (DAAT) y seguimiento longitudinal. Se compararon los genotipos PiMZ y PiMM en cuanto a función pulmonar basal y su evolución (FEV1, FVC), síntomas respiratorios, exacerbaciones, progresión radiológica y mortalidad. Se emplearon modelos estadísticos multivariados ajustados por edad, sexo, exposición tabáquica y otras covariables relevantes.

El análisis mostró que los individuos PiMZ con historia de tabaquismo presentaron una mayor tasa de deterioro de la función pulmonar (descenso anual de FEV1) en comparación con los PiMM, aunque la diferencia fue modesta. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de exacerbaciones, síntomas respiratorios ni en la progresión radiológica del enfisema. La mortalidad global fue similar entre ambos grupos durante el seguimiento. El efecto adverso del genotipo Pi\*MZ fue más evidente en fumadores activos y en aquellos con mayor carga tabáquica acumulada. No se identificaron diferencias relevantes en la prevalencia de comorbilidades extrapulmonares.



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

El estudio aporta evidencia de que el genotipo PiMZ, en presencia de tabaquismo significativo, se asocia a un mayor deterioro de la función pulmonar respecto al genotipo PiMM, aunque el impacto absoluto es limitado y no se traduce en un aumento claro de exacerbaciones ni mortalidad a mediano plazo. Estos hallazgos sugieren que el Pi\*MZ puede considerarse un factor de riesgo modificador en fumadores, pero no constituye por sí solo una indicación para intervenciones específicas más allá de las recomendaciones generales para la población con riesgo de EPOC, como el cese tabáquico y el seguimiento clínico habitual.