



Liver disease progression in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and protease inhibitor ZZ genotype with or without lung disease

Tiffany Wu, May Hagiwara, Esteban Gnass, Hannah Barman, David Sasson, William Treem, Kaili Ren, Ed G Marins, Chitra Karki, Harmeet Malhi.

Aliment Pharmacol Ther. 2023 Nov;58(10):1075-1085. doi: 10.1111/apt.17715

Autora del comentario: Dra. Mònica Pons. *Liver Unit - Department of Internal Medicine. Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR). Universitat Autònoma de Barcelona.*

El 96 % de las enfermedades relacionadas con el déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) ocurren en pacientes homocigotos para el alelo Z. En estos individuos, la proteína Z de alfa-1 antitripsina (Z-AAT) se acumula a nivel de los hepatocitos produciendo daño celular que, de forma eventual, puede producir fibrosis hepática, cirrosis e incluso hepatocarcinoma.

La historia natural de la enfermedad hepática por DAAT no es bien conocida. Frecuentemente ésta es asintomática o se asocia a síntomas inespecíficos hasta que la enfermedad se descompensa. La fase asintomática de la enfermedad puede contribuir al retraso en el diagnóstico. Aunque la enfermedad hepática puede coexistir con la enfermedad pulmonar, hay información escasa sobre el impacto que puede tener la enfermedad pulmonar sobre la enfermedad hepática.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la tasa de progresión a fibrosis y el riesgo de presentar eventos en una cohorte de pacientes PiZZ con enfermedad hepática con y sin enfermedad pulmonar. Para ello, los autores diseñaron un estudio observacional retrospectivo seleccionando los pacientes de la base de datos del sistema de salud de la Clínica Mayo, desde enero de 2000 hasta septiembre de 2021, utilizando un modelo de procesamiento del lenguaje natural (Bidireccional Encoder Representations from Transformers – BERT –) para analizar los datos de la historia clínica. Se incluyeron todos los pacientes con enfermedad hepática que tuvieran el genotipo PiZZ, con al menos 3 visitas en la Clínica, separadas al menos por 3 meses entre ellas y con 12 meses de diferencia entre la primera y la última visita al centro.

De 685000 pacientes visitados en la Clínica Mayo durante el período de estudio, 6315 tenían DAAT. De ellos, 501 eran PiZZ, de los cuales 316 tenían enfermedad hepática por lo que fueron incluidos en el estudio. La edad media de los pacientes era de 50,5 años y la mayoría eran varones (58,5 %). En total, 119 de estos pacientes (37,7 %) tenían enfermedad pulmonar (83,2 % de ellos enfisema).

En la mayor parte de los pacientes el diagnóstico de enfermedad hepática se hizo antes del diagnóstico de DAAT. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hepática hasta el diagnóstico de DAAT fue de 1,5 (rango intercuartílico – IQR – 0,1-6,6) años. En los pacientes con enfermedad pulmonar la mediana fue de 1,7 (IQR 0,2-5,3) años y en los que no tenían enfermedad pulmonar concomitante de 1,4 (IQR 0,1-7,3) años.



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

La fibrosis hepática fue evaluada en 197 (62,3 %) pacientes ya sea con biopsia o mediante técnicas no invasivas como la elastografía de transición o por resonancia, el fibrosis-4 score (FIB-4) o el AST-to-platelet ratio index (APRI). La progresión de la fibrosis (aumento de ≥ 1 estadio respecto al basal) se produjo en 57 pacientes (51,8 %). Esta progresión ocurrió con menor frecuencia en pacientes con enfermedad pulmonar (38,3 % vs 61,9 %) comparado con los pacientes sin enfermedad pulmonar. El riesgo de progresión a cirrosis a los 5 años también fue menor en los pacientes con enfermedad pulmonar (27,3 % vs 70,6 %) y ésta se produjo más lentamente (mediana 9,2 años vs 3,4 años) comparado con los pacientes sin enfermedad pulmonar.

De los pacientes con fibrosis evaluada, 112 (56,9 %) presentaron eventos relacionados con la enfermedad hepática durante el seguimiento. Estos eventos fueron más frecuentes en los pacientes con cirrosis. Los pacientes con enfermedad pulmonar presentaron menos eventos (36,9 % vs 66,7 %) comparado con los pacientes sin enfermedad pulmonar y la mediana de tiempo hasta la presentación fue mayor (no alcanzado vs 8,5 años).

Los autores del presente estudio concluyen que hay un retraso en el diagnóstico de DAAT después del diagnóstico de la enfermedad hepática. A pesar de que el número de pacientes con fibrosis hepática evaluada es bajo, los hallazgos sugieren que en los pacientes sin enfermedad pulmonar concomitante el riesgo de progresión de la enfermedad hepática (tanto a nivel de fibrosis como de aparición de eventos) es mayor comparado con los pacientes con enfermedad pulmonar concomitante. No obstante, más estudios son necesarios para evaluar el impacto de la enfermedad pulmonar en la progresión de la enfermedad hepática y evaluar los mecanismos fisiopatológicos implicados.