



Alpha-1 antitrypsin augmentation and the liver phenotype of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency (genotype Pi*ZZ)

Malin Fromme, Karim Hamesch, Carolin V Schneider, Mattias Mandorfer, Monica Pons, Katrine H Thorhauge, Vitor Pereira, Jan Sperl, Sona Frankova, Matthias C Reichert, Federica Benini, Barbara Burbaum, Moritz Kleinjans, Samira Amzou, Laura Rademacher, Lisa Bewersdorf, Jef Verbeek, Frederik Nevens, Joan Genesca, Marc Miravittles, Alexa Nuñez, Benedikt Schaefer, Heinz Zoller, Sabina Janciauskiene, Johan Waern, António Oliveira, Luís Maia, Carolina Simões, Ravi Mahadeva, Daniel D Fraughen, Michael Trauner, Aleksander Krag, Frank Lammert, Robert Bals, Nadine T Gaisa, Elmar Aigner, William J Griffiths, Helmut Denk, Alexander Teumer, Noel G McElvaney, Alice M Turner, Christian Trautwein, Pavel Strnad.

Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Sep 15:S1542-3565(23)00708-5. doi: 10.1016/j.cgh.2023.08.038. Online ahead of print.

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

La terapia aumentativa con alfa-1 antitripsina (AAT) intravenosa constituye el principal tratamiento para la enfermedad pulmonar por déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT). A pesar que los estudios iniciales demostraron seguridad a nivel hepático, su impacto sobre el hígado se desconoce. Estudios en cultivos celulares de hepatocitos han demostrado que la adición de AAT disminuye la producción de Pi*Z y, por tanto, disminuye la toxicidad hepática. En ratones se ha evidenciado que la administración de AAT inhibe las caspasas implicadas en la apoptosis de los hepatocitos y produce una disminución de niveles de TNFalfa. Por otro lado, en estudios preclínicos con enfermedad hepática relacionada con el alcohol, los ratones tratados con AAT tenían menor daño hepático, esteatosis e inflamación.

En el presente estudio, los autores estudian el fenotipo hepático en pacientes tratados con terapia aumentativa comparado con los que no la reciben. Para ello incluyen a 760 pacientes Pi*ZZ del registro europeo de enfermedad hepática por DAAT, recogidos prospectivamente desde el 1 de abril de 2015 hasta el 1 de diciembre de 2022 y, de los cuales, recibían terapia aumentativa 344 pacientes.

Los pacientes en terapia aumentativa eran con más frecuencia varones (57,8% vs 50,7%), de mayor edad (58 vs 52 años), tenían con mayor frecuencia historia de tabaquismo (65,5% vs 43,6%), tenían una peor función pulmonar y peores puntuaciones en escalas de disnea.

Comparados con los pacientes sin tratamiento, los pacientes en terapia aumentativa tenían menores cifras de AST (75 vs 71, $P < 0,001$), y una menor proporción de niveles anormales de AST (14,6 % vs 8,2 %, $P < 0,001$), sin diferencias en la ALT. La cifra de plaquetas era algo mayor en los pacientes en terapia aumentativa ($234 \times 10^9/L$ vs $235 \times 10^9/L$, $P=0,048$) aunque no se encontraron diferencias en la proporción de pacientes con trombopenia.



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

Se evaluaron también los marcadores no invasivos de fibrosis hepática. Los pacientes en terapia aumentativa tenían valores más bajos de APRI (0,34 vs 0,38, $P < 0,001$) y de elasticidad hepática (6,5 vs 6,9 kPa, $P=0,005$) comparado con los pacientes no tratados, siendo también la proporción de pacientes con elastografía $\geq 7,1$ kPa (sugestiva de fibrosis significativa) menor (22,5% vs 26,3 %, $P=0,007$) en los pacientes en terapia aumentativa. Por el contrario, los valores de CAP (marcador de presencia de esteatosis) fueron mayores en los pacientes en terapia aumentativa (269 vs 258, $P=0,035$). Los hallazgos fueron similares cuando se compararon los pacientes en terapia aumentativa prolongada (≥ 5 años de tratamiento) o en los países con reembolso de la terapia aumentativa comparado con los pacientes que no recibieron terapia aumentativa.

Se evaluó también el impacto de la terapia aumentativa a nivel histológico. En total se reclutaron 50 pacientes PiZZ con biopsia hepática, 15 de los cuales recibían terapia aumentativa. Los pacientes en terapia aumentativa tenían un menor grado de fibrosis (2 vs 4, $P=0,006$) y había una menor proporción de pacientes con cirrosis (6.7 % vs 51.4 %, $P=0,043$), comparado con los que no recibían tratamiento. No se encontraron diferencias en el grado de esteatosis ni en el grado de inflamación portal. Los que estaban en terapia aumentativa tenían un menor grado de focos inflamatorios (14,3 % vs 45,7 %, $P=0,043$), pero tenían similar cantidad hepatocitos con cuerpos de inclusión de AAT.

Desde su creación, el registro europeo de enfermedad hepática por DAAT ha permitido realizar una extensa caracterización a nivel hepático de los pacientes Pi*ZZ. En el presente estudio se demuestra que la terapia aumentativa es segura a nivel hepático. Se necesitan estudios prospectivos para confirmar los potenciales efectos beneficiosos de la terapia aumentativa a nivel hepático.