



## 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  $\geq 1$  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.



## 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 ( $\geq 5$  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 de 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.



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

## **$\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency associated with increased risk of heart failure**

*Winther SV, Landt EM, Nordestgaard BG, Seersholm N, Dahl M.*

**Pulmonology. 2023 May 24;S2531-0437(23)00091-0. doi: 10.1016/j.pulmoe.2023.05.002**

**Autor del comentario:** Dra. Myriam Calle Rubio. *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).*

El incremento de actividad de la elastasa en el déficit de alfa 1 antitripsina (DAAT) puede favorecer la degradación de fibras elásticas del pulmón, pero también puede afectar a otros tejidos, como el corazón. La capa subendocárdica de la pared cardiaca contiene tejido conjuntivo laxo compuesto de colágeno y elastina. Las fibras elásticas son resistentes haces de proteínas del tejido conjuntivo que son esenciales para mantener la elasticidad del corazón.

El estudio analiza 2209 pacientes con DAAT y más de 21.000 controles, emparejados por edad, sexo y municipio, investigando los ingresos y las muertes por insuficiencia cardiaca. Además, se analizaron más de 100.000 personas del Estudio de la Población General de Copenhague.

El análisis muestra que los pacientes con DAAT tienen un incremento del riesgo para el ingreso por insuficiencia cardiaca en ambas cohortes, y que dicho riesgo no se explicaba por otras causas comunes de insuficiencia cardiaca como el infarto de miocardio, la estenosis de la válvula aórtica, la hipertensión y la fibrilación auricular. Además, en ambos estudios había un mayor riesgo de mortalidad por insuficiencia cardiaca. Al ajustar el estudio por función pulmonar y por la presencia de EPOC se observaron resultados similares, lo que sugiere que la función pulmonar reducida y la EPOC no eran las causantes de la asociación entre DAAT e insuficiencia cardiaca.



## Development of a risk score to increase detection of severe alpha-1 antitrypsin deficiency

Riley EL, Brunson JC, Eydgahi S, Brantly ML, Lascano JE.

ERJ Open Res. 2023 Sep 18;9(5):00302-2023. doi: 10.1183/23120541.00302-2023 (Abstract del estudio)

**Autor del comentario:** Dra. Myriam Calle Rubio. *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).*

El estudio pretende construir una herramienta de apoyo a las decisiones clínicas de forma sencilla para predecir el déficit de alfa 1 antitripsina (DAAT) grave a través de dos posibles conjuntos de datos predictores: la historia clínica o bien el historial médico junto al historial de tabaquismo.

Para ello analizaron los datos del Programa Nacional de Detección de DAAT con más de 300.000 sujetos, de los cuales el 0,5 % tenían el genotipo ZZ. Se evaluaron los datos demográficos y los antecedentes médicos. A través de modelos de regresión logística y programación se identificaron predictores y se obtuvieron puntuaciones de riesgo.

Los predictores de DAAT grave fueron al asma, la bronquitis, el enfisema, las alergias, las bronquiectasias, los antecedentes familiares de DAAT, la cirrosis, la hepatitis y los antecedentes de pruebas de función hepática anormales.

Aunque el ROC es pobre, 0,606, supone una mejora sustancial con respecto al modelo con las directrices actuales. En comparación con un modelo que simula la recomendación de las directrices, el modelo de diagnóstico mejoraría la sensibilidad, las pruebas y la detección, y permitiría ayudar a incrementar el diagnóstico de DAAT.