



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA



## Biomarkers Associated With Future Severe Liver Disease in Children With Alpha-1-Antitrypsin Deficiency

**Autora del comentario:** Dra. Silvia Castillo Corullón. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico de Valencia. INCLIVA.

Jeffrey H Teckman, Paula Buchanan, Keith Steven Blomenkamp, Nina Heyer-Chauhan, Keith Burling, David A Lomas.

*Gastro Hep Adv. 2024 Apr 26;3(6):842-850. doi: 10.1016/j.gastha.2024.04.010.*

En este estudio Teckman y colaboradores buscan biomarcadores que puedan predecir el daño hepático en pacientes pediátricos con DAAT ZZ. La deficiencia de AAT ZZ tiene un amplio espectro de posibles consecuencias para la salud, tanto en adultos como en niños. Algunos individuos son asintomáticos, no se diagnostican y viven una vida normal, pero alrededor del 20 % de los recién nacidos ZZ desarrollan hepatitis colestásica. La mayoría de los niños evolucionan favorablemente, pero en el 3 % al 5 % de los pacientes existe riesgo de padecer una enfermedad hepática potencialmente mortal en la infancia, que puede desembocar en cirrosis, hipertensión portal, trasplante de hígado o muerte. No existe un tratamiento específico para la hepatopatía por DAAT más allá del trasplante.

La lesión hepática en el DAAT se produce por acúmulo en los hepatocitos de la proteína Z polimerizada, teniendo efecto tóxico a nivel intracelular con mínima excreción de trazas de polímero Z al plasma (<1 % del total de la AAT en plasma) en pacientes homocigotos ZZ, hasta ahora no se había estudiado si podría utilizarse este dato como biomarcador.

Gracias a los datos de la red Childhood Liver Disease Research Network de Norte América, se ha realizado un estudio prospectivo de la historia clínica y muestras séricas de los pacientes pediátricos con DAAT incluidos en la misma con el fin de estudiar biomarcadores que puedan predecir la afectación hepática grave en estos pacientes.

En el estudio se analizaron muestras de suero en 251 pacientes desde 2007 a 2015 de modo prospectivo. En la fecha de inclusión en el estudio 58 de ellos tenían hipertensión portal clínicamente evidente (CEPH) y 10 pacientes la desarrollaron durante el seguimiento.

Observan que niveles elevados de polímeros de AAT Z en suero se correlacionan con la presencia de CEPH ( $p=0.01$ ). En lactantes sin clínica de hipertensión portal, la presencia de polímeros Z también se asocia con el riesgo de CEPH en el futuro, por lo que se propone como posible biomarcador de daño hepático. El aumento de gamma-glutamil transferasa (GGT) se asocia con hepatotoxicidad, por lo que se plantean si podría ser también utilizado como biomarcador en DAAT y aprecian que el aumento de GGT en los primeros meses de vida se asoció significativamente con la futura CEPH. Al combinar los niveles de GGT y polímeros Z en un modelo teórico de predicción identifican, mediante curvas ROC, un umbral de riesgo para identificar a los sujetos de alto riesgo de futura CEPH, con un punto de corte de área bajo la curva de 0,83 y un intervalo de confianza del 95 %: 0,656-1,00 y  $P =0,019$ .



# DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

La conclusión del trabajo establece que niveles elevados de polímero Z circulante y de GGT en etapas tempranas de la vida se asocian con un futuro CEPH en los pacientes con DAAT, y plantean que el uso de los umbrales predictivos podría ayudar a incluir a estos lactantes con riesgo de enfermedad en los ensayos clínicos futuros donde se estudian opciones terapéuticas para acelerar los resultados, la aprobación y el acceso a los mismos.

Pese al optimismo en los resultados del trabajo, hay dos limitaciones fundamentales:

Primero, ¿Cuál es la función del polímero de proteína Z en la circulación y qué puede enseñarnos sobre la fisiopatología de la enfermedad o la fisiología normal? En trabajos anteriores se demostró que existe secreción de estas pequeñas cantidades de polímero Z a partir de los hepatocitos. Sin embargo, queda la duda de si podrían estar escapando también pequeñas cantidades de polímero Z de los hepatocitos moribundos de forma inespecífica y, de ser así, queda por explicar cuál es la importancia de este fenómeno.

Por otro lado, la otra gran limitación de este trabajo es el bajo número de «eventos» (desarrollo de CEPH) durante el periodo de observación, ya que los datos prospectivos son los más interesantes para desarrollar asociaciones predictivas por lo que el estudio sigue en marcha y se prevén nuevas publicaciones con mayor número de datos y pacientes.