



The prevalence of bronchiectasis in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: initial report of EARCO

Robert A Stockley, Anita Pye, Joshua De Soyza, Alice M Turner, Marc Miravittles; EARCO study investigators.

Orphanet J Rare Dis. 2023 Aug 12;18(1):243. doi: 10.1186/s13023-023-02830-2

Autora del comentario: Dr. Ramón Tubío Pérez. Médico adjunto en el Servicio de Neumología Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol.

Se sabe que la acción principal de la alfa-1 antitripsina es la inhibición de proteasas, siendo la elastasa del neutrófilo (EN) su diana principal. La EN promueve el aumento de la inflamación a nivel del parénquima pulmonar que favorece el daño de la vía aérea, y en consecuencia la formación de bronquiectasias. Diferentes estudios han sugerido que en pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) grave al estar aumentada la acción de la EN se daría lugar a una mayor prevalencia de bronquiectasias. Estudios recientes revelan que esta frecuencia es < 10 %. El registro EARCO, promovido desde la ERS, ha permitido ampliar el conocimiento acerca de la relación entre el DAAT y las bronquiectasias.

En este estudio se incluyeron de pacientes con genotipo ZZ y SZ procedentes del registro EARCO hasta diciembre del 2021 y en los que se le hubiera realizado tomografía computarizada (TC) de tórax. División de los pacientes en 4 grupos según los hallazgos: TC normal, presencia exclusiva de enfisema, presencia exclusiva de bronquiectasias y combinación de enfisema y bronquiectasias. De los primeros 860 pacientes incluidos en el registro, 505 pacientes tenían genotipo ZZ, con 418 (82,8 %) a los que se le realizó TC de tórax. 77 (18,4 %) tenían un TC normal, 38 (9,1 %) con bronquiectasias, 190 (45,5 %) con presencia de enfisema y 113 (27 %) con combinación de enfisema y bronquiectasias. El tipo más frecuente de bronquiectasias fue el tubular tanto en los casos con sólo bronquiectasias (36,8 %) como en presencia también de enfisema (36,6 %). Los pacientes con sólo bronquiectasias eran principalmente mujeres jóvenes, nunca fumadoras y con función pulmonar próxima a la normalidad en comparación con el grupo con sólo enfisema ($p < 0,001$). Se realizó el mismo análisis en los pacientes con genotipo SZ (235 con 62,1 % con TC de tórax) y con presencia sólo de bronquiectasias en el 11,6 % frente al 32,2 % con enfisema exclusivamente.

Como conclusiones destacó que el 9,1 % de pacientes con genotipo ZZ tenían bronquiectasias como único hallazgo en el TC de tórax. Este hallazgo, en tendencia con el encontrado en estudios previos, resalta la importancia de la búsqueda activa de DAAT en pacientes con bronquiectasias. Por otra parte, es necesario realizar nuevos estudios que amplíen el conocimiento tanto desde el punto de vista de la microbiología como de la inflamación de la vía aérea en pacientes con bronquiectasias y EPOC con y sin DAAT asociada.



Predicting Lung Function Using Biomarkers in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency

Daniella A Spittle, Alison Mansfield, Anita Pye, Alice M Turner, Michael Newnham

Biomedicines. 2023 Jul 15;11(7):2001. doi: [10.3390/biomedicines11072001](https://doi.org/10.3390/biomedicines11072001)

Autora del comentario: Dr. Ramón Tubío Pérez. Médico adjunto en el Servicio de Neumología Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol.

El estudio desarrollado por el grupo de Spittle tiene como objetivo la identificación de factores pronósticos en el deterioro de la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y factor de transferencia de monóxido de carbono (DLCO)) en pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) y EPOC. Para ello, y por su facilidad de identificación y repetibilidad, diseñaron el análisis de un panel de biomarcadores en plasma (PCR, IL-6, IL-8, TNF-alfa, SP-D, CCL8 y CC16) que previamente se había demostrado su papel pronóstico mediante su relación con el FEV1 en pacientes con EPOC sin DAAT.

En este estudio de cohortes retrospectivo desarrollado entre los años 2015 y 2018 en Birmingham, Reino Unido. Inclusión de 200 participantes con DAAT con medición del panel de biomarcadores y de la función pulmonar (FEV1 y DLCO), comparando los resultados entre pacientes con y sin diagnóstico de EPOC y su cambio a lo largo del tiempo. Para ello se incluyó aquellos participantes a los que se les hubiera realizado al menos 3 determinaciones de función pulmonar durante el seguimiento. La realización de la función pulmonar tuvo lugar durante el año posterior a la determinación del nivel de biomarcadores.

De los 200 participantes incluidos el 83,5 % (167) tenían genotipo ZZ y 124 diagnóstico de EPOC. Los pacientes con EPOC eran predominantemente varones (55,6 %) y de mayor edad (mediana de 57 años). La medición de niveles del panel de biomarcadores en pacientes con genotipo ZZ y EPOC no identificó diferencias en los valores absolutos de FEV1 y DLCO en el análisis multivariable ajustado por sexo, edad y tabaquismo. Tampoco se identificó a ningún biomarcador asociado a cambios en el FEV1 a lo largo del tiempo. En el caso de la DLCO, se observó que niveles plasmáticos más elevados de CC16 se asociaron con un descenso acelerado de la DLCO a lo largo del tiempo ($p = 0,018$).

En pacientes con genotipo ZZ y EPOC no se encontró asociación entre ningún biomarcador y los valores absolutos de FEV1 y DLCO, así como tampoco con el cambio de FEV1 a lo largo del tiempo. Sí se identificó que niveles plasmáticos más elevados de CC16 se asociaron con un mayor descenso de la DLCO a lo largo del tiempo. Este hecho establece que niveles plasmáticos aumentados de CC16 producen un mayor daño del parénquima pulmonar debido al enfisema aunque no obstrucción de la vía aérea. Es necesario desarrollar nuevos estudios longitudinales, que con la ayuda de la proteómica, permitan identificar potenciales nuevos biomarcadores que puedan actuar como factor pronóstico en estos pacientes.



Alpha-1 antitrypsin deficiency and Pi*S and Pi*Z SERPINA1 variants are associated with asthma exacerbations

Elena Martín-González, José M Hernández-Pérez, José A Pérez Pérez, Javier Pérez-García, Esther Herrera-Luis, Ruperto González-Pérez, Orelvis González-González, Elena Mederos-Luis, Inmaculada Sánchez-Machín, Paloma Poza-Guedes, Olaia Sardón, Paula Corcuera, María J Cruz, Francisco J González-Barcala, Carlos Martínez-Rivera, Joaquim Mullol, Xavier Muñoz, José M Olaguibel, Vicente Plaza, Santiago Quirce, Antonio Valero, Joaquín Sastre, Javier Korta-Murua, Victoria Del Pozo, Fabián Lorenzo-Díaz, Jesús Villar, María Pino-Yanes, Mario A González-Carracedo

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

Autor del comentario: Dr. Juan Luis Rodríguez Hermosa. Médico adjunto en el servicio de Neumología del Hospital Clínico San Carlos.

El asma es una enfermedad compleja, multifactorial, con influencia de determinados en genéticos; las Islas Canarias tienen la prevalencia más alta (18 %), en comparación con el resto de las regiones españolas (4 % de media). El gen de la familia Serpina1 codifica la alfa-1 antitripsina (AAT) y participa en el desarrollo de varias enfermedades respiratorias, incluyendo el asma y la atopia.

El estudio analiza los pacientes incluidos en la cohorte de caracterización de deficiencia de alfa 1 antitripsina (DAAT) en pacientes con enfermedades respiratorias, en la isla de La Palma y se dividieron en casos y controles de acuerdo a si habían tenido o no respectivamente una exacerbación de asma. Además, se analizaron otras dos cortes, GEMAS y MEGA, para ver la replicación de los resultados.

En el estudio de La Palma se observa un efecto protector de los niveles más altos de una asociación de los niveles de AAT frente a las exacerbaciones, con una OR de 0.72; además, el DAAT (definido por valores inferiores a 80 mg/dl) se asocia con incremento del riesgo (OR= 5.18), así como la presencia de alelos S o Z, con OR de 2.38 y 3.49 respectivamente. Estas asociaciones se mantenían constantes al excluir los sujetos con obstrucción crónica al flujo aéreo, así como en modelos ajustados por historia de tabaquismo, índice de masa corporal o uso de corticoides inhalados.

En la fase replicativa, GEMAS y MEGA, se encontró una asociación del alelo Z con las exacerbaciones pero solo en aquellos sujetos con origen familiar de las Islas Canarias, con una OR de 3.79, pero no se observó asociación con el alelo S. Del mismo modo, en otro estudio en Finlandia, se aprecia una asociación del alelo Z con asma (OR = 1.16), pero no en otras poblaciones europeas. Se apuntan algunas posibles limitaciones del estudio, como la no disponibilidad de niveles de AAT en los pacientes GEMAS y MEGA, o la posible existencia de factores confusores, como la atopia, la rinitis u otras condiciones individuales o ambientales no evaluadas.



Resultados de la implementación de un programa de detección de casos de déficit de alfa-1 antitripsina en pacientes con EPOC

Rocío Reinoso-Arija, Carmen Proaño, Rosario Ruiz-Serrano, Dolores Núñez Ollero, Borja Ruiz-Duque, Francisco Ortega Ruiz, Eduardo Márquez Martín, Laura Carrasco Hernández, José Luis López-Campos

Open Respiratory Archives. 2023;5:100251. doi: 10.1016/j.opresp.2023.100251

Autora del comentario: Dr. Juan Luis Rodríguez Hermosa. Médico adjunto en el servicio de Neumología del Hospital Clínico San Carlos

La identificación de nuevos casos de déficit de alfa 1 antitripsina (DAAT) y de una forma precoz continúa siendo uno de los grandes retos de esta enfermedad, ya que su retraso diagnóstico tiene un impacto negativo para los pacientes, conlleva pérdida de densidad pulmonar y dificulta la detección familiar de casos.

Se describe un estudio observacional transversal con los casos estudiados de DAAT, en una consulta monográfica de EPOC en un hospital universitario, en tres periodos de tiempo con diferentes protocolos: 1) sin detección sistemática; 2) pacientes con AAT < 90 mg/dl, a través del circuito REDAAT-SEPAR; y 3) pacientes con AAT < 120 mg/dl, clínica sugestiva o familiares de casos, con el circuito REDAAT-PROGENICA.

El número de casos detectados en cada periodo y su % respecto a los casos estudiados fue respectivamente: 6 (100 %); 48 (89 %) y 253 (61 %).

El estudio pone de manifiesto que no es suficiente el criterio clínico para detectar casos de DAAT, puesto que no existe ninguna variable clínica, ni funcional, ni radiológica, que permita el diagnóstico de sospecha con fiabilidad. Además, es necesaria una actitud proactiva, con un protocolo sistemático, para diagnosticar lo antes posible a estos pacientes y evitar el deterioro pulmonar en una fase más avanzada. Distintos grupos en diferentes países han puesto en marcha programas de detección con buenos resultados. Además, se ha puesto de manifiesto que en la península ibérica tenemos una mayor prevalencia que en otras zonas, por lo que son aún más necesarios dichos programas.

El punto de corte de AAT en sangre para solicitar el estudio genético varía en las diferentes guías y recomendaciones, desde 90 hasta 120 mg/dl. En este sentido la detección de portadores sanos va a permitir realizar un mejor cribado familiar que permita la identificación de un mayor número de casos graves en una fase más precoz.