

Sex-Differences in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Data From the EARCO Registry

Autor del comentario: Dr. José Luis López-Campos. *Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla, Spain. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III, Madrid.*

Hilal Ersöz, María Torres-Durán, Alice M Turner, Hanan Tanash, Carlota Rodríguez García, Angelo Guido Corsico, José Luis López-Campos, Marc Miravittles, Christian F Clarenbach, Kenneth R Chapman, Jose Mª Hernández Pérez, Catarina Guimarães, Eva Bartošovská, Timm Greulich, Miriam Barrecheguren, Andreas Rembert Koczulla, Philipp Höger, Arturo Olivares Rivera, Felix Herth, Franziska C Trudzinski; EARCO study investigators.

Arch Bronconeumol. 2024 Jul 9:S0300-2896(24)00244-8. doi: 10.1016/j.arbres.2024.06.019.

Este artículo analiza las diferencias de género en los pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) a través del registro de la colaboración europea EARCO. El objetivo del estudio es investigar cómo el sexo influye en la presentación clínica, la carga de síntomas y las exacerbaciones en pacientes con esta condición genética, lo que ofrece una perspectiva única sobre las disparidades de género en enfermedades pulmonares crónicas.

Los hombres mostraron una mayor prevalencia de EPOC, enfisema y enfermedad hepática, mientras que las mujeres presentaron una mayor prevalencia de bronquiectasias y tuvieron una carga de síntomas similar, a pesar de tener una mejor función pulmonar medida por espirometría. Además, las mujeres reportaron una mayor frecuencia de exacerbaciones y síntomas como falta de aire, opresión en el pecho, falta de energía y peor calidad de vida relacionada con la salud en comparación con los hombres.

El estudio también destaca cómo los factores de riesgo, como el tabaquismo y la exposición ocupacional a contaminantes, son más comunes en los hombres, aunque las mujeres parecen experimentar un mayor impacto negativo en su función pulmonar a pesar de fumar menos. Estas diferencias sugieren que las mujeres pueden ser más susceptibles a los efectos del tabaco y otros factores ambientales, lo que requiere enfoques terapéuticos adaptados según el género.

Una de las principales fortalezas de este estudio es la amplitud y calidad de los datos obtenidos a través del registro EARCO. La inclusión de una amplia muestra de pacientes de múltiples países europeos permite una comparación robusta y generalizable sobre las diferencias de género en esta enfermedad. Además, el estudio utiliza análisis estadísticos avanzados, como la regresión logística, para identificar factores de riesgo independientes para los síntomas y exacerbaciones, lo que refuerza la validez de los hallazgos.



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

Sin embargo, el estudio también presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la naturaleza observacional del registro EARCO y que los centros participantes en el registro son predominantemente departamentos de neumología pueden introducir sesgos de selección e infrarrepresentar las manifestaciones hepáticas.

En resumen, el estudio ofrece una contribución importante al conocimiento de las diferencias de género en el DAAT, destacando cómo las mujeres pueden experimentar una mayor carga de síntomas y exacerbaciones a pesar de tener una mejor función pulmonar. Estos hallazgos subrayan la necesidad de enfoques de tratamiento específicos para cada género en el manejo de esta enfermedad genética.



Assessment and monitoring of lung disease in patients with severe alpha 1 antitrypsin deficiency: a european delphi consensus of the EARCO group

Autor del comentario: Dr. José Luis Lopez-Campos. *Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla, Spain. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III, Madrid.*

Marc Miravittles, Alice M Turner, Maria Sucena, Jean-François Mornex, Timm Greulich, Marion Wencker, N Gerard McElvaney.

Respir Res. 2024 Aug 19;25(1):318. doi: 10.1186/s12931-024-02929-5.

Este artículo busca establecer un consenso sobre la evaluación y seguimiento de pacientes con déficit severa de alfa-1 antitripsina (DAAT). Utilizando la metodología Delphi, se recopilaban opiniones de expertos para formular recomendaciones sobre el manejo de la enfermedad en diferentes etapas. El artículo destaca por involucrar a expertos de varios países europeos, lo que otorga validez a los resultados al incorporar diversas perspectivas sobre el manejo del DAAT. De esta manera, los resultados del estudio proporcionan una guía actualizada y basada en consenso para el manejo de pacientes con DAAT grave. Esto puede ser útil tanto para los clínicos como para las autoridades sanitarias que buscan estandarizar el tratamiento y mejorar los resultados de los pacientes.

El estudio resalta la necesidad de crear una guía estándar para evaluar y tratar a los pacientes con DAAT grave, dado que la falta de consenso en las prácticas actuales genera incertidumbre en su manejo. Se abordaron tres categorías de pacientes: aquellos sin síntomas respiratorios, con enfermedad respiratoria estable, y con enfermedad respiratoria en deterioro. A través de dos rondas de encuestas, los expertos alcanzaron consensos sobre el uso de herramientas diagnósticas como la espirometría, la pletismografía corporal, la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR), y el inicio de la terapia de aumento, particularmente en los casos más graves.

Entre los resultados más destacados está la recomendación de realizar evaluaciones anuales de la función pulmonar mediante espirometría y pruebas adicionales como la capacidad de difusión. La TACAR se recomendó para el seguimiento de cambios en la enfermedad pulmonar, aunque hubo desacuerdos sobre la frecuencia de las tomografías de baja dosis y el uso de pruebas de caminata de seis minutos.

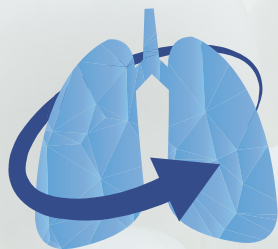


DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

Alguna limitación que puede tener el trabajo, además de las propias de la metodología Delphi, es que la participación de expertos fue relativamente baja, con solo 38 de 103 miembros de EARCO completando ambas rondas del Delphi. Esto reduce la representatividad de las opiniones y podría introducir sesgos geográficos, ya que una proporción significativa de los participantes provino de España.

En resumen, el estudio es un esfuerzo valioso para estandarizar el manejo del DAAT en Europa que proporciona recomendaciones útiles sobre la evaluación y el seguimiento de la enfermedad, particularmente para aquellos pacientes en etapas más avanzadas.



Real-time PCR detection of PI*S and PI*Z alleles of SERPINA1 gene using SYBR green

Autora del comentario: Dra. Beatriz Martines Delgado. *Instituto de Salud Carlos III (Madrid).*

Ruth Ramos-Díaz, Ainhoa Escuela-Escobar, Ana Díaz-Usera, José María Hernández Pérez, Mario Andrés González-Carracedo, José Antonio Pérez-Pérez.

Gene. 2024 Aug 30;921:148540. doi: 10.1016/j.gene.2024.148540.

En este trabajo se describe un nuevo método de genotipaje para detectar los alelos PIS y PIZ del gen SERPINA1, responsables de la deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT), como sabemos, una condición genética que predispone a complicaciones pulmonares como el enfisema y EPOC. Estos alelos son los principales responsables de la deficiencia, siendo el PIZ y el PIS las variantes más comunes. Dado que el DAAT está infradiagnosticado a pesar de su prevalencia en la población europea, el objetivo del estudio fue desarrollar un test de genotipaje que permite una detección rápida, precisa y económica de estos alelos.

El método propuesto se basa en la técnica de PCR específica de alelo, en combinación con el análisis de amplicones mediante curvas de fusión, utilizando el colorante fluorescente SYBR Green, que es una alternativa más económica que los reactivos basados en sondas específicas, como TaqMan®.

El estudio incluyó a 60 individuos, representando los seis genotipos posibles resultantes de las combinaciones de las variantes PIS y PIZ. Las muestras de ADN se obtuvieron de sangre seca, y se realizó un protocolo de PCR en tiempo real con primers específicos para cada alelo. El ensayo se diseñó para detectar de manera precisa los alelos PIS y PIZ, diferenciando claramente entre las variantes mutantes y silvestres (no mutantes). Las curvas de fusión para cada uno de los amplicones, mostró diferencias en la temperatura de fusión (T_m) de 2°C para los alelos PIS y no-PIS y una diferencia de 2,9°C para los PIZ y no-PIZ. Por tanto, los alelos PIS y PIZ se pudieron discriminar mediante las diferencias en la T_m , lo que permite realizar el análisis en una única reacción de PCR. Además, el método mostró ser compatible con diferentes tipos de preparaciones de ADN, lo que lo hace versátil y fácil de implementar en diversas plataformas de PCR.

Una de las principales ventajas del nuevo método es su costo reducido. Al utilizar el colorante SYBR Green, en lugar de sondas específicas fluorescentes, se estima un ahorro del 70% en los costos de reactivos, en comparación con otros métodos que utilizan sondas TaqMan®. Además, el ensayo es rápido, permitiendo obtener resultados en 2-3 horas después de recibir las muestras. A pesar de las mejoras, los autores mencionan que detectar la variante PIS (una transversión A>T) puede ser más difícil debido a la pequeña diferencia en la T_m , lo que requiere una plataforma de PCR con alta uniformidad térmica para garantizar la precisión del ensayo. Aun así, supone una mejora considerable en términos de costo, tiempo y simplicidad en comparación con otros métodos existentes.

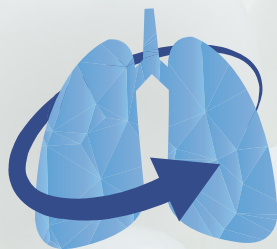


DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

Los autores destacan que este método supera las limitaciones de otros métodos como el basado en PCR-RFLP o la secuenciación de Sanger, que suelen ser más costosos y complicados. También resaltan que el método es robusto, adaptable a diferentes condiciones experimentales y adecuado para realizar pruebas a gran escala, como el cribado poblacional.

El nuevo método de genotipaje desarrollado en este estudio podría ser una solución eficiente, precisa y más económica para la detección de los alelos PIS y PIZ asociados al DAAT. Su implementación en plataformas de PCR en tiempo real comunes lo hace accesible para una amplia gama de laboratorios. Además, su capacidad para reducir los costos lo convierte en una herramienta prometedora para la detección masiva y el diagnóstico precoz de una enfermedad infradiagnosticada como el DAAT.



Validation of a method for measuring the antielastolytic activity of human circulating alpha1-antitrypsin

Autora del comentario: Dra. Beatriz Martines Delgado. *Instituto de Salud Carlos III (Madrid).*

Magali Dechomet, Farid Zerimech, Colette Chapuis-Cellier, Christine Lombard, Malika Balduyck.

Ann Biol Clin (Paris). 2024 Aug 30;82(3):308-320. doi: 10.1684/abc.2024.1893.

El estudio se basa en la importancia que tiene para el DAAT el determinar la capacidad de la alfa-1 antitripsina (A1AT) de inhibir la elastasa del neutrófilo, una enzima liberada durante la inflamación. Esta inhibición es crucial para evitar la degradación del tejido pulmonar. En particular, la variante Z está relacionada con una disminución significativa en la actividad de la A1AT, lo que lleva a una mayor susceptibilidad a enfermedades pulmonares. La existencia de variantes de A1AT con fenotipo y concentración sérica aparentemente sin alteraciones, en contraste con un cuadro clínico sugestivo de la existencia de un déficit severo, llevó a los autores a investigar, en estos casos, una disminución o incluso una supresión de la capacidad de la A1AT para inhibir la elastasa.

Los autores desarrollaron una adaptación del método espectrofotométrico cinético de medición de la actividad anti-elastasa (PAES), originalmente descrito por Klumpp y Bieth. Este método se validó en dos laboratorios en Francia, en los hospitales de Lille y Lyon. A través de este proceso, se logró estandarizar el protocolo para medir la actividad de inhibición de la elastasa en el suero, garantizando la consistencia de los resultados entre los laboratorios.

El método desarrollado se basa en la capacidad de la A1AT para inhibir la actividad de la elastasa pancreática de cerdo (EPP), que se mide usando un sustrato cromogénico (SucAla3pNA). El ensayo mide la actividad restante de la EPP tras su exposición a la A1AT en el suero. Esta adaptación permitió determinar con precisión la funcionalidad de la A1AT en diferentes muestras de suero, lo que ofrece una herramienta clave para evaluar deficiencias funcionales, tanto genéticas como adquiridas. El estudio también aborda el impacto de factores externos, como los oxidantes y el humo del cigarrillo, que pueden reducir la función de la A1AT. Esto ocurre a través de la oxidación de la metionina en la posición 358 de la A1AT, lo que compromete su capacidad para inhibir la elastasa. Se analizaron muestras de suero de una población bruta de 9387 pacientes de entre 1 mes y 92 años, con un 76,4 % de sujetos con fenotipo M, 10,1 % con fenotipo MS, 8 % con fenotipo MZ, 0,6 % con fenotipo S (n = 59), 1,6 % con fenotipo SZ y 3,1 % con fenotipo Z.



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

El estudio validó el método siguiendo los estándares de calidad EN ISO 15189 y utilizando controles de calidad internos para garantizar la repetitividad y fidelidad de las mediciones. Ambos laboratorios mostraron resultados consistentes en la repetitividad y fidelidad de las mediciones del PAES. Además, los autores realizaron análisis estabilidad de reactivos y sensibilidad para asegurar que los resultados fueran consistentes y aplicables en diferentes entornos clínicos.

Uno de los resultados obtenidos fue la correlación entre la actividad anti-elastasa (PAES) y la concentración sérica de A1AT. Establecieron que existe una relación lineal que permite calcular la actividad anti-elastasa esperada en función de la concentración de A1AT, lo que ayuda a identificar pacientes con deficiencias funcionales. Además, se introdujo un índice de funcionalidad (IF) que compara la actividad medida con la actividad teórica, proporcionando una medida adicional para evaluar el desempeño de la A1AT en situaciones clínicas. De esta forma, un sujeto con fenotipo clínico pulmonar obstructivo, sin déficit de A1AT y con un IF por debajo del rango esperado, podría ser objeto de investigaciones complementarias para buscar la posible presencia de un variante disfuncional.

El estudio también exploró la influencia de factores como la hemólisis, o la ictericia, añadiendo a un pool de suero hemoglobina a diferentes concentraciones, determinando que, dentro de ciertos límites, estos no afectan significativamente los resultados. Asimismo, se evaluó la estabilidad de los reactivos y del PAES, encontrando que los sueros pueden ser almacenados durante varios días sin afectar la precisión de las mediciones.

Finalmente, los autores proponen la creación de un programa inter-laboratorio para asegurar la precisión continua de las mediciones de PAES. La implementación de este método y su validación permiten una evaluación más precisa de la funcionalidad de la A1AT en pacientes, lo que es crucial para el diagnóstico temprano y la evaluación de diferentes condiciones clínicas asociadas con la deficiencia de A1AT.

Este estudio ofrece una herramienta valiosa para determinar cuando existen deficiencias funcionales tanto genéticas como adquiridas. La validación de la metodología llevada a cabo garantiza que pueda ser aplicable en diferentes laboratorios.

Referencia

Klumpp T, Bieth JG. Automated measurement of the elastase- inhibitory capacity of plasma with a centrifugal analyzer. Clin Chem 1979 ; 25 : 969-72.