



Prevalence of SERPINA1 mutations in a bronchiectasis cohort: implications of extended screening for alpha-1 anti-trypsin deficiency

Autor del comentario: Dr. José María Hernandez. Adjunto de Neumología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Comité Asesor del REDAAT. Coordinador REDAAT. Coordinador DAAT News.

Caroline Souza Sokoloski, Mariane Gonçalves Martynychen Canan, Cleverson Alex Leitão, Karin Mueller Storrer.

J Bras Pneumol. 2025 Dec 5;51(5):e20250181. doi: 10.36416/1806-3756/e20250181.

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la prevalencia de variantes de la proteína alfa-1 antitripsina (AAT) mediante el genotipado del gen SERPINA1 en pacientes brasileños y analizar sus características clínicas y radiológicas. Para ello se realizó un estudio transversal en un centro de referencia en el sur de Brasil, incluyendo a 136 pacientes seguidos entre 2005 y 2023. Se analizaron niveles séricos de AAT, genotipado (independientemente de los niveles séricos), pruebas de función pulmonar y tomografías computarizadas (TC) de tórax.

El 25,7 % de los pacientes (35 individuos) presentó al menos una mutación en el gen SERPINA1. Esta cifra es significativamente superior a estudios previos en Brasil en pacientes con EPOC (2,8 %) o en cohortes europeas. El genotipo más frecuente fue Pi*MS (15,5 %), seguido de Pi*MZ (5,2 %). Solo un 2,9% de los casos totales se atribuyó directamente a DAAT severa como causa única de las bronquiectasias. El 45,7 % de los portadores de mutaciones presentaba niveles séricos normales de AAT. Esto sugiere que el cribado basado únicamente en niveles séricos puede omitir diagnósticos importantes en esta población. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tipo y distribución del enfisema en pacientes con mutaciones. El enfisema panlobulillar se observó exclusivamente en portadores de mutaciones (8,6%), quienes también mostraron una mayor tendencia a presentar enfisema en los lóbulos inferiores o de forma difusa.

El estudio concluye que las variantes de AAT no son raras en pacientes con bronquiectasias. Además la ausencia de enfisema no excluye el diagnóstico de DAAT, que la presencia de enfisema panlobulillar o de predominio basal debe alertar sobre esta deficiencia. Y recomiendan que todos los médicos deben considerar el genotipado incluso en pacientes con niveles normales de AAT, especialmente cuando la causa de las bronquiectasias es desconocida (idiopática), ya que las mutaciones pueden actuar como un factor de riesgo sinérgico con otros agentes ambientales.



Lung disease in never-smokers with severe α 1-antitrypsin deficiency: the EARCO Registry

Autor del comentario: Dr. José María Hernandez. Adjunto de Neumología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Comité Asesor del REDAAT. Coordinador REDAAT. Coordinador DAAT News.

Chiara Premuda, Cristina Aljama, Galo Granados, Ilaria Ferrarotti, Angelo Guido Corsico, Alice M Turner, María Torres-Duran, Hanan Tanash, Carlota Rodríguez-García, Jens-Ulrik Stæhr Jensen, Marco Mantero, Francesco Blasi, Marc Miravitles, Miriam Barrecheguren, Cristina Esquinas.

ERJ Open Res. 2025 Nov 3;11(6):01279-2024. doi: 10.1183/23120541.01279-2024.

En este estudio se introduce el tema de enfermedad pulmonar por DAAT en no expuestos a factores de riesgo (tabaquismo). A nivel mundial, se estima que entre el 25 % y el 45 % de los casos de EPOC ocurren en personas que nunca han fumado. Y que la prevalencia de la limitación del flujo aéreo en nunca fumadores es mayor en países de ingresos bajos y medios, donde los factores ambientales juegan un papel crucial. A diferencia de los fumadores, los nunca fumadores con obstrucción pulmonar suelen tener una enfermedad más leve en términos de síntomas, pero con una pérdida significativa de la calidad de vida.

El estudio identifica varios factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad pulmonar en este grupo como son las exposiciones ambientales como la contaminación del aire (interior y exterior) y la exposición ocupacional a polvos y vapores son determinantes clave. El desarrollo pulmonar temprano, ya que un crecimiento deficiente de los pulmones durante la infancia, debido a infecciones respiratorias recurrentes o desnutrición, limita la función pulmonar máxima alcanzada en la edad adulta y por último la presencia de mutaciones en el gen SERPINA1 (deficiencia de alfa-1 antitripsina) aumentan la susceptibilidad incluso sin exposición al humo del tabaco.

Se analizaron 914 individuos PI*ZZ, de los cuales 472 (51,7 %) eran fumadores activos o exfumadores y 442 (48,3 %) nunca habían fumado. Los nunca fumadores eran mayores ($p < 0,001$), con mayor frecuencia mujeres (58,8 % frente al 43,9 %; $p < 0,001$) y presentaban un mejor volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) ($81,3 \pm 26,5$ % frente al $48,4 \pm 23$ % previsto; $p < 0,001$). La enfermedad pulmonar fue más frecuente en fumadores que en nunca fumadores (98,5 % frente al 75 %; $p < 0,001$), pero la bronquiectasia fue más frecuente en los nunca fumadores (28,6 % frente al 17,7 %; $p < 0,001$). Un total de 319 (34,9 %) pacientes recibían terapia de reemplazo, de los cuales 235 (49,9 %) eran exfumadores y 84 (19,2 %) nunca habían fumado. Entre los nunca fumadores, 320 (72,7 %) eran casos índice, eran mayores ($61,8 \pm 11,2$ frente a $55,3 \pm 10,9$ años; $p < 0,001$) y presentaban un FEV1 más bajo ($77,2 \pm 27,5$ % frente al $92,7 \pm 19,3$ % previsto; $p < 0,001$) en comparación con los casos no índice, pero no se observaron diferencias en la distribución por sexo. De los 84 nunca fumadores que recibían terapia de reemplazo, 11 (9,4 %) eran caso no índice.



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

Además el artículo encuentra diferencias en el fenotipo radiológico; mientras que los fumadores presentan típicamente enfisema centrolobulillar, los nunca fumadores con DAAT u otras variantes suelen mostrar un patrón panlobulillar o afectación de los lóbulos inferiores. Además la inflamación en nunca fumadores puede estar más relacionada con procesos de remodelación de las vías respiratorias pequeñas que con la destrucción alveolar masiva.

Pone el foco en que existe un sesgo clínico donde los médicos no sospechan de EPOC o enfermedades obstructivas en pacientes sin antecedentes de tabaquismo, lo que retrasa el tratamiento. Que es necesario implementar estrategias de cribado que no dependan exclusivamente del historial de tabaquismo. Que el manejo debe ser personalizado, considerando que la respuesta a los broncodilatadores y corticosteroides puede variar según la etiología subyacente de la obstrucción y que se insta a un mayor enfoque en la salud pulmonar global, reduciendo la exposición a contaminantes ambientales desde las primeras etapas de la vida.



Quantitative CT of emphysema, wall thickness and mucus plugs in alpha-1-antitrypsin deficiency: relationship to clinical outcomes

Autora del comentario: Dra. Laura Villar Aguilar. Servicio de Neumología. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo.

Gaël Dournes, Amel Imene Hadj Bouzid, Klervi Doucet, Ilyes Benlala, Arnaud Maurac, Elodie Blanchard, Isabelle Dupin, Patrick Berger, Pauline Henrot, Maeva Zysman.

Eur Radiol. 2025 Dec 9. doi: 10.1007/s00330-025-12188-7.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) se caracteriza por un predominio de enfisema panlobulillar y una marcada heterogeneidad clínica incluso entre pacientes con genotipos graves. Aunque la cuantificación del enfisema mediante tomografía computarizada (TC) es una herramienta clave para evaluar la gravedad y la progresión de la enfermedad, el papel de las alteraciones de la vía aérea en el DAAT continúa siendo objeto de debate.

En este contexto, Dournes et al. analizan la afectación estructural pulmonar en una cohorte de 52 pacientes con DAAT, con una mediana de FEV₁ del 47 % (RIQ 40–65), mediante análisis cuantitativo asistido por inteligencia artificial con revisión posterior por dos radiólogos expertos. El estudio evalúa la extensión del enfisema mediante el porcentaje de volumen pulmonar de baja atenuación (LAV%, umbral < -950 UH; punto de corte ≥ 6 %), así como alteraciones de la vía aérea como bronquiectasias, engrosamiento de la pared bronquial y tapones mucosos, utilizando el sistema NOVAA-CT, un método de puntuación normalizado ajustado al volumen pulmonar y con análisis regional por lóbulos.

Se observa una elevada prevalencia de afectación bronquial, con bronquiectasias en el 100 % de los pacientes, engrosamiento de la pared bronquial en el 94,2 % y tapones mucosos en el 59 %, con predominio en lóbulos inferiores ($p < 0,05$). La definición de bronquiectasia se basa en una relación bronquio-arteria ≥ 1, más sensible que otros umbrales descritos en la literatura, lo que puede contribuir a la elevada prevalencia observada y debe interpretarse dentro de este marco metodológico.

Desde el punto de vista funcional, el engrosamiento de la pared bronquial y la presencia de bronquiectasias se asociaron significativamente con el FEV₁% ($p < 0,001$ y $p = 0,04$), sin relación con la disnea. Por el contrario, los tapones mucosos se asociaron con la disnea ($p = 0,01$), pero no con el FEV₁%. El enfisema cuantificado por LAV% se correlacionó de forma consistente tanto con el FEV₁% como con la mMRC ($p < 0,001$).



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

En el análisis multivariante, tras ajustar por edad, genotipo y consumo de tabaco, el engrosamiento de la pared bronquial emergió como el mejor predictor independiente de exacerbaciones (OR = 1,12; IC 95 %: 1,02–1,22; p = 0,01), por encima de la extensión del enfisema, incluso en una cohorte con un elevado porcentaje de pacientes en tratamiento aumentativo (84 %) no restringido únicamente a pacientes Pi*ZZ.

El diseño retrospectivo y unicéntrico, junto con un seguimiento limitado a un año, constituyen limitaciones a considerar.

En conclusión, este estudio refuerza la necesidad de una evaluación estructural integral del pulmón en pacientes con DAAT, más allá de la cuantificación del enfisema. La aplicación de herramientas de inteligencia artificial y sistemas normalizados como NOVAA-CT permite integrar múltiples componentes estructurales e identificar patrones clínico-radiológicos diferenciados, poniendo de manifiesto la heterogeneidad del DAAT incluso dentro de un mismo genotipo.



Routine Blood Biomarkers in Patients With the PI*SZ Genotype of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Data From the EARCO Registry

Autora del comentario: Dra. Laura Villar Aguilar. Servicio de Neumología. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo

Ane Lopez-Gonzalez, Robson Aparecido Prudente, Cristina Aljama, Cristina Esquinas, Maria Torres-Duran, Alice M Turner, Hanan Tanash, Carlota Rodríguez-García, Angelo Corsico, Eva Bartošovská, Catarina Guimarães, José Luis López-Campos, Jens-Ulrik Stæhr Jensen, José María Hernández-Pérez, Christian F Clarenbach, Kenneth R Chapman, Juan Luis Rodríguez-Hermosa, Maria Sucena, Marc Miravitles, Miriam Barrecheguren; EARCO grou.

Arch Bronconeumol. 2026 Jan 9:S0300-2896(26)00009-8. doi: 10.1016/j.archbronc.2025.12.013.

El déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) se caracteriza por una marcada heterogeneidad clínica, incluso dentro de un mismo genotipo, lo que dificulta la identificación de marcadores fiables que permitan predecir la presencia y la gravedad de la afectación pulmonar. En los últimos años, se han propuesto diversos biomarcadores específicos de daño pulmonar y actividad de la enfermedad en pacientes con genotipo Pi*ZZ, como los productos de degradación de elastina desmosina e isodesmosina, el fragmento de fibrinógeno Aα Val360 o los polímeros circulantes de AAT; sin embargo, su aplicación se ha visto limitada fundamentalmente al ámbito de la investigación. La evidencia específica en el genotipo Pi*SZ continúa siendo limitada, a pesar de su elevada prevalencia y de su asociación con enfermedad pulmonar y hepática en subgrupos seleccionados de pacientes.

En este contexto, López-González et al. analizan el valor de biomarcadores sanguíneos rutinarios en una amplia cohorte de pacientes con genotipo Pi*SZ procedentes del registro internacional EARCO. De los 2419 pacientes incluidos en el registro, 571 (23,6 %) presentaban genotipo Pi*SZ y no recibían tratamiento aumentativo. La cohorte se caracterizó por una edad media de 51,8 años, un 51 % de varones y una elevada proporción de nunca fumadores (46,7 %). Funcionalmente la media de FEV1% fue del 92,3% y KCO 89%. El enfisema estuvo presente en el 20,7 % de los pacientes, con una clara relación con la exposición tabáquica, observándose en el 31,4 % de los fumadores activos, el 36,5 % de los exfumadores y solo el 4,2 % de los nunca fumadores.

Los autores muestran que los pacientes con Pi*SZ y enfisema presentaban un perfil clínico más desfavorable, con mayoredad, mayor carga tabáquica y peor función pulmonar, reflejada en descensos significativos del FEV1 y del KCO. En este subgrupo, varios biomarcadores rutinarios, incluyendo AAT sérica, AST, GGT, índice FIB 4, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y el cociente neutrófilos linfocitos (NLR), se encontraron significativamente elevados en comparación con los pacientes sin enfisema, sugiriendo una mayor activación inflamatoria sistémica y posibles alteraciones extrapulmonares asociadas.



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

Al analizar la cohorte completa de pacientes Pi^{*}SZ, se observaron correlaciones estadísticamente significativas, aunque de baja magnitud, entre diversos biomarcadores y los parámetros funcionales respiratorios. Tanto el FEV1 como el KCO mostraron asociaciones negativas con biomarcadores como la AAT sérica, la GGT, el FIB 4, el recuento leucocitario y los índices inflamatorios derivados, con coeficientes generalmente inferiores a 0,3 en valor absoluto, pero significativos desde el punto de vista estadístico ($p < 0,05$).

Las limitaciones del estudio, derivadas de su diseño transversal y de la ausencia de una caracterización radiológica estandarizada, deben tenerse en cuenta al interpretar los hallazgos. No obstante, los resultados subrayan un mensaje clínico relevante: en el genotipo Pi^{*}SZ, al igual que en otros fenotipos de DAAT y en la EPOC no asociada a DAAT, los biomarcadores sanguíneos rutinarios pueden aportar información complementaria sobre inflamación sistémica o afectación extrapulmonar, pero presentan una capacidad limitada para estratificar la gravedad de la enfermedad pulmonar en pacientes individuales.

En conclusión, este estudio confirma que los biomarcadores sanguíneos rutinarios reflejan procesos inflamatorios y metabólicos asociados en pacientes Pi^{*}SZ, pero su utilidad aislada para evaluar la gravedad pulmonar es limitada. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de una aproximación multidimensional que integre datos clínicos, funcionales y estructurales para una adecuada caracterización y seguimiento de esta población.