

Z variant heterozygosity in alpha-1antitrypsin deficiency: disease risk and treatment implications.

Autor del comentario: Dr. Agustín Medina González. *FEA de Neumología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife.*

Craig P Hersh, Jeffrey H Teckman, Pavel Strnad, Aaron Hakim, Tomás P Carroll, Ian P Hall, Auyon J Ghosh, Igor Barjaktarevic, Noel G McElvaney, Joseph E Kasperman, David A Lomas, Charlie Strange, M Bradley Drummond, Stephen Rennard, Kathi E Hanna, Virginia C Clark, Monica P Goldklang, Peg Iverson, Andrew A Wilson.

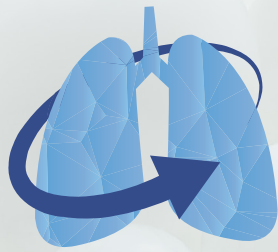
Orphanet J Rare Dis. 2026 Apr 8;21(1):136. doi: 10.1186/s13023-026-04283-9.

Durante años no ha habido una clara evidencia de que los individuos con déficit de alfa1 antitripsina (DAAT) heterocigotos para el alelo Z tuviesen mayor riesgo de enfermedad pulmonar y/o hepática, en comparación con la población general (MM). Sin embargo, datos recientes sugieren que esta condición de portar un solo alelo Z (MZ o SZ), sí puede incrementar dicho riesgo, en ciertos individuos. Y esto es importante, sobre todo si tenemos en cuenta el hecho de que éstos -los MZ y los SZ- son mucho más numerosos que los ZZ.

Este trabajo resume la reunión de expertos que tuvo lugar en Bethesda en 2023, que, basándose en estudios de familiares y población general (por medio de biobancos), debatieron acerca de la identificación de los sujetos heterocigotos en riesgo de enfermedad pulmonar y/o hepática y de cómo debería ser la investigación futura para conocer los mecanismos de la enfermedad. Además se discutió si las mismas estrategias terapéuticas ya usadas o pendientes de incorporar en pacientes ZZ pueden servir también para ellos.

Los expertos coincidieron que los sujetos MZ presentan un mayor riesgo tanto de desarrollar EPOC como de sufrir mayor deterioro de la función pulmonar, sólo si han sido fumadores, no existiendo ese riesgo si los MZ nunca han sido fumadores.

Igualmente, aunque la mayoría de los MZ no desarrolla enfermedad hepática grave, sí existe un aumento de riesgo, pero moderado (manifestado en forma de alteraciones leves en enzimas hepáticas, fibrosis hepática o cirrosis) en determinados sujetos; se considera que el alelo Z es más bien un factor de susceptibilidad, más que una causa única, fundamentalmente cuando coexisten otras variables (edad > 50 años, obesidad, diabetes o consumo de alcohol).



DAATNEWS

AL DÍA EN ALFA-1-ANTITRIPSINA

En cuanto a la posibilidad de emplear la terapia aumentativa, no hay evidencia suficiente de su beneficio, en este subgrupo de pacientes, siendo necesario desarrollar ensayos clínicos específicos, proponiéndose estudios piloto, selección cuidadosa de pacientes y evaluación de biomarcadores por determinar.

Se concluyó, en cuanto a los MZ, que la mayoría de estos portadores permanecerán asintomáticos, que no son completamente “normales” pero tampoco son equivalentes a los ZZ. En ellos existe un aumento del riesgo de enfermedad pulmonar/hepática, pero es variable y de forma moderada, dependiendo tanto de factores ambientales (tabaco, alcohol, obesidad) como de factores genéticos adicionales.

Por último, los expertos son conscientes de que los futuros estudios a desarrollar son un claro desafío por varios motivos: porque los heterocigotos del alelo Z son una gran población pero hay pocos afectados, el seguimiento debe hacerse a largo plazo y porque es difícil elegir las herramientas que se deben emplear en la evaluación (¿densidad pulmonar en TAC?, ¿determinados biomarcadores?).