



Editorial

Primer estudio argentino del déficit de alfa-1-antitripsina en muestras de sangre seca de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)



First argentine study on alpha-1 antitrypsin deficiency in dried blood spot samples from COPD patients

José María Hernández Pérez^{a,*} e Ignacio Blanco^b

^a Sección de Neumología, Hospital General de La Palma, Santa Cruz de Tenerife, Islas Canarias, España

^b Neumólogo retirado, Hospital Valle del Nalón, Langreo, Asturias, España

El estudio epidemiológico observacional, transversal, de búsqueda de casos de déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) en 1.002 individuos con EPOC, realizado por Sorroche et al. en Buenos Aires es bienvenido, por ser el primero publicado sobre el tema en Argentina¹.

Con el objetivo principal de identificar todos los genotipos asociados a DAAT grave (es decir, Pi*ZZ y Pi*SZ), los autores utilizaron una técnica de cribado contrastada, basada en la cuantificación de alfa-1-antitripsina (AAT) en sangre desecada y posterior genotipado mediante sondas de hibridación específicas para la detección de mutaciones S y Z, en sujetos con EPOC y concentraciones de AAT por debajo de un valor de corte establecido en 100 mg/dl (medidos por inmunonefelometría).

Con esta técnica diagnóstica los investigadores detectaron casi un 22% de sujetos con concentraciones de AAT inferiores al valor del punto de corte establecido. De ellos, 15 (1,5%) presentaba un DAAT grave relacionado con genotipos Pi*ZZ (12 casos, 1,3%) y Pi*SZ (3 casos, 0,2%), mientras que el 20% restante (60 casos) mostraba un DAAT leve o moderado relacionado con genotipos MS, SS, MZ y varios heterocigotos no caracterizados, que a pesar de no tener incremento reconocido del riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con DAAT en sí mismos, pueden transmitir alelos S, Z y raros deficitarios a sus descendientes.

Los resultados de este estudio hacen sospechar que el DAAT no es raro en Argentina, sino que, como ocurre en prácticamente todos los países del mundo, es raramente diagnosticado². Ciertamente, la población argentina, constituida por un 97% de sujetos de descendencia española e italiana y un 3% de amerindios y mestizos, tiene unas frecuencias estimadas de Pi*S y Pi*Z de 33 y 6 por mil, respectivamente³, muy similares a las encontradas en Italia para estos mismos alelos (Pi*S: 31 y Pi*Z: 8 por mil)⁴.

Aunque las fortalezas del trabajo de Sorroche et al. superan claramente sus lógicas debilidades, algunas variables de confusión reconocidas por los propios autores, incluidas la no realización de test de función pulmonar seriados para clasificar adecuadamente a los EPOC, la pérdida de seguimiento de algunos casos y los sesgos inherentes a la metodología diagnóstica utilizada, podrían en conjunto haber distorsionado parcialmente sus resultados. Concretamente, la falta de adherencia de algunos pacientes impidió llegar a un diagnóstico preciso en un 13% de sujetos con concentraciones bajas de AAT, aunque el haber logrado el diagnóstico en el 87% restante compensa con creces esta limitación.

Por otro lado, aunque la técnica de cribado del DAAT en muestras de sangre desecada en papel secante es fiable, mínimamente invasiva, con fácil procesamiento y envío al laboratorio de las muestras, y la posterior genotipificación alelo-específica por PCR a tiempo real es rápida, poco costosa y muy segura para diagnosticar alelos S y Z, sin embargo es incapaz de detectar otros alelos deficitarios o normales⁵. Esto exige, cuando se detecta un caso con DAAT grave, confirmar el resultado mediante una determinación cuantitativa de AAT y una caracterización del fenotipo en muestras de suero con isoelectroenfoque, y también, aunque muy ocasionalmente, una secuenciación del gen de la SERPINA1 en sangre total para caracterizar genotipos raros o nulos⁶.

En el estudio argentino quedaron sin diagnosticar algunos casos, entre ellos 2 heterocigotos M-raros. Esta observación no es un tema menor, puesto que los genotipos raros y nulos (en número de aproximadamente 50), tienen una prevalencia en caucásianos que oscila entre 1×10^{-4} y $2,5 \times 10^{-5}$, expresan concentraciones de 0-15% de AAT en suero, y conllevan alto riesgo para desarrollar enfisema pulmonar, especialmente cuando se combinan entre sí o con los alelos deficientes frecuentes S y Z. De hecho, en España e Italia los alelos nulos y raros son menos raros de lo que se piensa, y de hecho suponen casi un 5 y un 16%, respectivamente de los casos registrados en los Registros Nacionales de Pacientes de dichos países⁷⁻⁹.

En nuestra opinión, dado que el objetivo principal de los estudios diagnósticos de cribado es la detección de todos los individuos ZZ y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmherper@hotmail.com (J.M. Hernández Pérez).

SZ, los hallazgos de este valioso estudio deberían ser tenidos muy en cuenta y, además de intentar corregir algunos puntos débiles del mismo con la aplicación más sistemática del isoelectroenfoque y la secuenciación, deberían fomentar el desarrollo de programas de cribado de diseño similar en otras regiones de la nación argentina, para la detección de sujetos con DAAT en grupos de riesgo (especialmente sujetos con EPOC o con hepatopatías crónicas de causa desconocida, y también en vasculitis sistémicas y panculitis neutrofílicas)¹⁰, puesto que el diagnóstico de un DAAT grave impulsa intervenciones sanitarias críticas para los afectados, tales como recomendar a los pacientes evitar la exposición al humo del tabaco y contaminantes industriales, agrícolas o domésticos, evitar su exposición a hepatotóxicos, investigar el DAAT en familiares consanguíneos de primer grado, aplicar consejo genético y prescribir terapia sustitutiva en casos seleccionados, de acuerdo con los criterios recogidos en la normativa argentina de diagnóstico y tratamiento del DAAT³.

Bibliografía

1. Sorroche PB, Fernández Acquier M, López Jove O, Giugno E, Pace S, Livellara B, et al. Déficit de alfa 1 antitripsina en pacientes con EPOC: estudio de corte transversal. Arch Bronconeumol. 2015;51:539–43.
2. de Serres FJ, Blanco I. Prevalence of α 1-antitrypsin deficiency alleles PI*S and PI*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI*MS, PI*MZ, PI*SS, PI*SZ, and PI*ZZ: A comprehensive review. Ther Adv Respir Dis. 2012;6:277–95.
3. Menga G, Miravittles M, Blanco I, Echazarreta AL, Rossi SE, Sorroche PB, et al. Normativas de diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. Rev Am Med Resp. 2014;1:28–46.
4. Blanco I, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. Eur Respir J. 2006;27:77–84.
5. Rodríguez F, Jardi R, Costa X, Cotrina M, Galimany R, Vidal R, et al. Rapid screening for alpha1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease using dried blood specimens. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:814–7.
6. Miravittles M, Herr CH, Ferrarotti I, Jardi R, Rodríguez F, Luistti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe alpha-1-antitrypsin deficiency in three European centres. Recommendations for establishing programs to identify individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2010;35:960–8.
7. Lara B, Martínez MT, Blanco I, Hernández-Moro C, Velasco EA, Ferrarotti I, et al. Severe alpha-1 antitrypsin deficiency in composite heterozygotes inheriting a new splicing mutation QOMadrid. Respir Res. 2014;15:125.
8. Hernández Pérez JM, Ramos Díaz R, Fumero García S, Pérez Pérez JA. Description of alpha-1-antitrypsin deficiency associated with PI*QOourém allele in La Palma Island (Spain) and a genotyping assay for its detection. Arch Bronconeumol. 2015;51:e1–3.
9. Ferrarotti I, Carroll TP, Ottaviani S, Fra AM, O'Brien G, Molloy K, et al. Identification and characterisation of eight novel SERPINA1 null mutations. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:172.
10. de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Estimating the risk for alpha-1 antitrypsin deficiency among COPD patients: Evidence supporting targeted screening. COPD. 2006;3:133–9.