

Informe del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1-Antitripsina*

R. Vidal, M. Miravittles y Grupo de Estudio del Déficit de Alfa-1-Antitripsina**

Área de Trabajo IRTS (Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del Sueño). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

Introducción

El déficit de alfa-1-antitripsina (AAT) es una enfermedad hereditaria autosómica de expresión codominante que se caracteriza por valores séricos y pulmonares bajos de AAT, acompañados de un riesgo elevado de desarrollo de enfisema pulmonar entre la tercera y quinta décadas de la vida y, en menor proporción, de enfermedad hepática¹.

La AAT es una antiproteasa que actúa como inhibidora de la elastasa producida por los neutrófilos, la cual posee una acción proteolítica sobre los componentes de la matriz extracelular del pulmón, que al destruirse provocan la aparición de enfisema²⁻⁴.

La molécula de AAT está codificada por un gen situado en el cromosoma 14, del cual se conocen más de 75 variantes⁵. La variante normal es la M. Aunque la mayoría de las otras variantes no dan lugar a alteraciones, existen algunas que se asocian a concentraciones bajas de AAT, a moléculas de AAT de menor actividad o a ambas. La aparición de enfisema se halla ligada a la presencia del alelo Z en su forma homocigota (fenotipo Pi ZZ) o bien a la rara variante nula. El

riesgo que comporta la forma heterocigota Pi MZ u otros fenotipos frecuentes como el Pi SS, Pi MS o Pi SZ no está claramente establecido, aunque en cualquier caso, de existir, es muy inferior al del fenotipo Pi ZZ⁶⁻⁸.

El déficit de AAT es una enfermedad poco frecuente, se estima que es responsable de un 1-2% de todos los enfisemas⁹. En EE.UU. la frecuencia alélica del gen Z oscila entre un 1,1%¹⁰ y un 1,3%¹¹; por tanto, aplicando el modelo de poblaciones en equilibrio de Hardy-Weinberger¹², encontramos una frecuencia esperada de individuos Pi ZZ de cerca de 200 por millón de personas. Estas cifras están respaldadas por el estudio de Silverman et al¹² en San Luis que encuentran 7 homocigotos Pi ZZ entre 20.000 donantes de sangre, lo cual representa una incidencia de 350 Pi ZZ por millón.

El mayor avance al que hemos asistido en los últimos tiempos ha sido la aparición de un tratamiento específico con AAT procedente de plasma de donantes. En 1987 la Food and Drug Administration (FDA) autorizó su uso y en 1989 la American Thoracic Society (ATS) dictó sus recomendaciones para el tratamiento¹³. En nuestro país las primeras experiencias con dicho tratamiento se publicaron en 1991¹⁴ y desde entonces se ha iniciado la administración de tratamiento sustitutivo en varios centros. La necesidad de disponer de unos criterios unificados a nivel nacional para instaurar el tratamiento, para su seguimiento y para valorar su acción de forma coordinada, impulsó la creación en 1993 del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1-Antitripsina, al igual que ocurre en países como Estados Unidos, Dinamarca, Alemania, etc.

El primer registro nacional fue el danés, que se inició en 1978 por Kok-Jensen y en la actualidad recoge 565 personas con déficit de AAT¹⁵. Posteriormente, y tras la aparición del tratamiento sustitutivo, aparecieron los registros en Alemania y EE.UU. Estos últimos surgieron de la necesidad de demostrar la utilidad del tratamiento. Un estudio controlado precisaría de unos 400 pacientes y otros tantos controles

*El Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-Antitripsina se ha constituido gracias a la colaboración de Q.F. Bayer.

**Médicos participantes en el Registro: Dres. M. Arévalo, Hospital General (Albacete). J.M. Checa, Hospital Infanta Cristina (Badajoz). E. Fité y J. Izquierdo, Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona). B. Galdiz, Hospital de Cruces (Barakaldo). A. Torres, Hospital Clínic i Provincial (Barcelona). R. Jardí, M. Miravittles, M. Torrella y R. Vidal, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona). P. España, Hospital de Galdakao. R. Arias, Hospital Xeral de Galicia. M. Rubio, Hospital de Girona. F. Casas, Hospital Clínico San Cecilio (Granada). M.J. Chillón, J. Jareño, F. Villegas, Hospital del Aire (Madrid). M.T. Martínez, Hospital 12 de Octubre (Madrid). L. Maiz, Hospital Ramón y Cajal (Madrid). L. Sánchez-Agudo, Instituto de Salud Carlos III (Madrid). F.J. Domínguez, Hospital de Navarra (Pamplona). J. Such, Hospital Parc Taulí (Sabadell). P. de la Torre, Hospital Nuestra Señora de Aránzazu (San Sebastián). A. Bustamante, Hospital Marqués de Valdecilla (Santander). R. Bandrés, J.M. Barreiros y J.C. Barros-Tizón, Hospital Xeral de Vigo. J.L. Lobo y M. Pérez, Hospital Txagorritxu (Vitoria). Aguirre y F.J. Suárez-Pinilla, Hospital Clínico (Zaragoza).

Arch Bronconeumol 1995; 31: 299-302

Correspondencia: Dr. M. Miravittles, Rocafort, 173-177, 3.º 1.º. 08015 Barcelona.

Recibido: 18-11-94; aceptado para su publicación: 29-11-94.

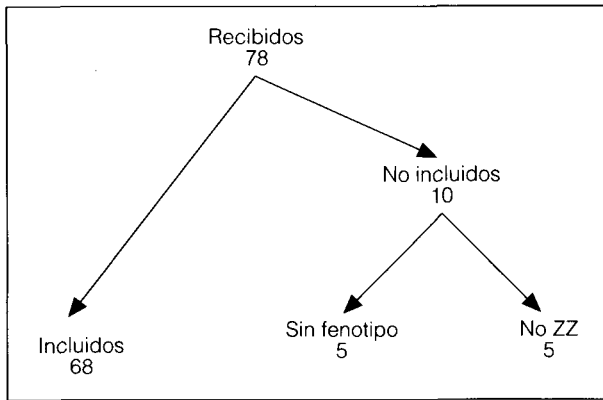


Fig. 1. Distribución de los pacientes enviados al Registro.

seguidos durante unos 5 años¹⁶, lo cual está fuera del alcance de cualquier centro. Por tanto, los registros nacionales representan la posibilidad de recoger un número suficiente de casos con criterios de inclusión y seguimiento uniformes, para después compararlos con los controles históricos. En este sentido, el registro alemán se inició en 1986 y recoge 367 pacientes¹⁷, todos ellos en tratamiento. En EE.UU. se inició en 1988¹³ y recoge 1.129 pacientes entre tratados y no tratados¹⁸. También en otros países, como Canadá, se han iniciado gestiones para constituir un registro¹⁹. En este contexto presentamos los datos del Registro Español de Pacientes con Déficit de AAT.

Objetivos

Los objetivos del Registro son recoger datos de personas con déficit de AAT de todo el territorio nacional para:

TABLA I
Situaciones en las que se debe investigar la posibilidad de un déficit de alfa-1-antitripsina

1. Pacientes con hepatopatía sin causa conocida
2. Hallazgo de una banda plana alfa-1 en el proteinograma
3. Presencia de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica en personas menores de 40 años sean o no fumadoras
4. Pacientes con historia familiar de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

En los pacientes que presenten valores de alfa-1-antitripsina séricos inferiores al 35% de los considerados normales se aconseja determinar el fenotipo por enfoque isoeléctrico.

TABLA II
Criterios para iniciar el tratamiento sustitutivo en pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina

1. Valores de alfa-1-antitripsina < 35% de los de referencia
2. Fenotipo Pi ZZ (o Z nulo o nulo-nulo)
3. No fumador (al menos durante un año)
4. Evidencia de enfermedad pulmonar
 - a) Por funcionalismo compatible
 - b) Por TC de alta resolución
 - c) Por clínica compatible (+ a o b)
5. Capacidad física y psíquica de seguir la terapia

1. Poder tener una estimación del número de personas con déficit y su distribución geográfica por todo el territorio.
2. Establecer unos criterios de tratamiento sustitutivo para nuestro país.
3. Reunir experiencia que permita establecer el intervalo óptimo de administración del tratamiento.
4. Poner en contacto a médicos de todo el país interesados en esta patología para intercambiar información y poder realizar estudios en común.

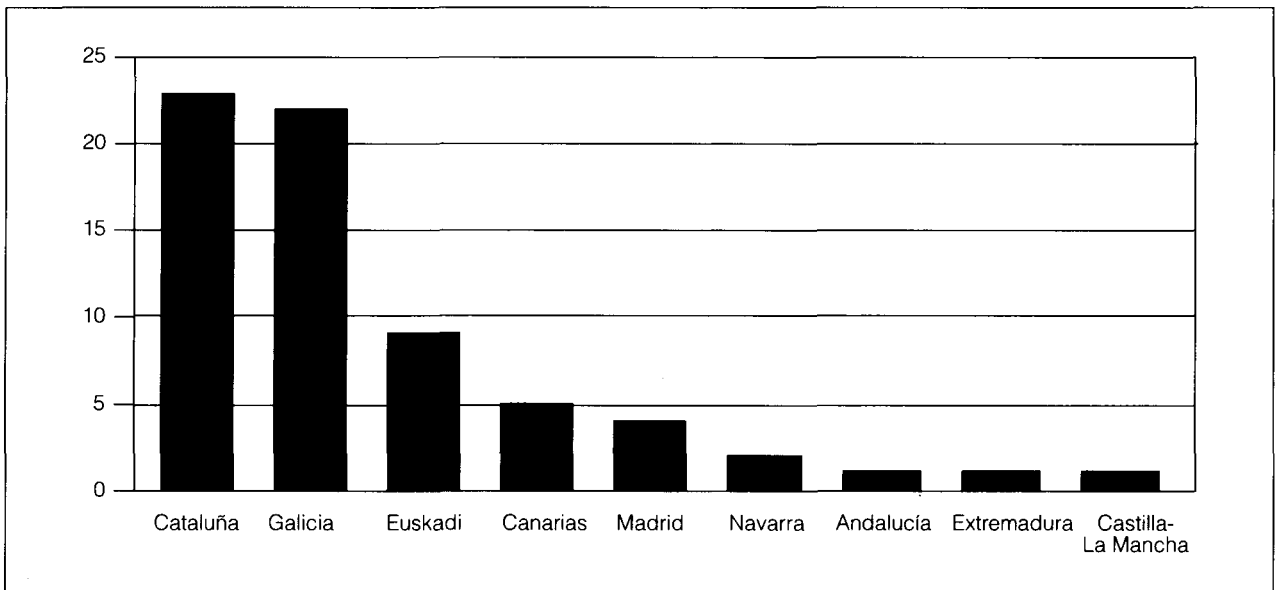


Fig. 2. Distribución geográfica de los pacientes.



5. Conocer la historia natural de nuestros pacientes con o sin tratamiento y unir y comparar esta experiencia con la de registros de otros países.

6. Actuar de interlocutor con investigadores, centros o registros de otros países para intercambio de información o participación en estudios multicéntricos.

Crterios de inclusión y de tratamiento

El Registro incluye pacientes con déficit de AAT y fenotipo Pi ZZ o SZ (estos últimos constituirán un registro aparte). Se recogen datos de todos los pacientes tanto vivos como fallecidos, y estén o no recibiendo tratamiento.

El diagnóstico del déficit de AAT se realiza al demostrar valores de AAT por técnica nefelométrica inferiores al 35% de los considerados normales. A continuación debe establecerse el fenotipo por isoelectrofoque. En casos especiales puede ser preciso requerir el estudio del fenotipo por secuenciación del ADN. Las diversas situaciones en las que se debe sospechar un déficit de AAT se exponen en la tabla I.

El registro ha adoptado unos criterios para establecer el tratamiento que se enumeran en la tabla II.

El tratamiento se realiza mediante la infusión intravenosa de AAT (Prolastina®) a una dosis inicial de 180 mg/kg cada 21 días, pues parece ser la que mejor conjuga la capacidad de alcanzar niveles próximos a los óptimos junto a un período interdosis cómodo para el paciente y las necesidades asistenciales. No obstante, se puede ajustar la dosis o intervalo de forma individual en aquellos pacientes que presenten de forma persistente niveles muy bajos. Debido a la cinética de eliminación del fármaco, se recomienda acortar el intervalo antes que aumentar la dosis total²⁰. El tratamiento se efectúa en régimen ambulatorio en hospital de día en los centros asistenciales.

Los pacientes candidatos a recibir un trasplante pulmonar deberán seguir con la terapia sustitutiva en caso de estar recibéndola. Tras el trasplante no existe una actitud única reconocida, aunque por la escasa evidencia experimental, unida a la historia natural de la enfermedad y la expectativa de vida del paciente sometido a trasplante, la terapia sustitutiva no parece estar justificada²¹. No obstante, este punto está en constante revisión.

Como criterio de suspender el tratamiento se recoge la recaída en el hábito tabáquico o el deterioro físico que incapacite o dificulte al paciente su traslado al centro asistencial. La aparición o presencia de afectación hepática no es criterio de suspender el tratamiento.

El seguimiento de los pacientes, tanto si siguen tratamiento como si no, se hará de forma semestral. Se aconseja la práctica de unas pruebas de función respiratoria con espirometría forzada, prueba broncodilatadora, volúmenes pulmonares estáticos y prueba de transferencia del CO. Los pacientes que siguen tratamiento deben registrar los valores de AAT predosis, y los posibles efectos adversos del mismo.

TABLE III
Características de los pacientes Pi ZZ incluidos en el Registro (n = 68)

Sexo V/M	50/18
Edad media (años)	45 (r = 20-68)
Fumador	
Sí	3
No	14
Ex	40
No consta	10
Síntomas respiratorios	
Sí	55
No	12
No consta	1
Edad inicio síntomas (años)	34 (r = 16-60)
Motivo del diagnóstico	
Clínica de enfisema	52
Estudio familiar	12
Otros	4
FEV ₁ (ml)	1.805 (r = 420-5.490)
Tratamiento sustitutivo	
Sí	42
No	26
Fallecidos	2

Población

Hasta el 1 de octubre de 1994 se han recibido en el Registro datos de 78 pacientes, como se recoge en la figura 1. Todos los datos expuestos a continuación se refieren a los 68 pacientes registrados con fenotipo Pi ZZ.

Las características de los pacientes se hallan resumidas en la tabla III.

La procedencia geográfica de los pacientes por comunidades autónomas está representada en la figura 2.

BIBLIOGRAFÍA

- Eriksson S. Alpha-1-antitrypsin deficiency: lessons learned from the bedside to the gene and back again. *Chest* 1989; 95: 181-189.
- Pierce JA. Antitrypsin and emphysema. *Perspective and prospects*. *JAMA* 1988; 259: 2.890-2.895.
- Wewers M. Pathogenesis of emphysema. Assessment of basic science concepts through clinical investigation. *Chest* 1989; 95: 190-195.
- Miravittles M, Vidal R, De Gracia J. Enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. Situación actual y nuevas perspectivas para el tratamiento. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 296-302.
- Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC, Curiel DT, States DJ, Holmes MD. The alpha-1-antitrypsin gene and its mutations. Clinical consequences and strategies for therapy. *Chest* 1989; 95: 196-208.
- Ogushi F, Hubbard RC, Fells GA, Casolaro A, Curiel DT, Brantly ML et al. Evaluation of the S-type of alpha-1-antitrypsin as an in vivo and in vitro inhibitor of neutrophil elastase. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 364-370.
- Lieberman J. A role for intermediate, heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency in obstructive lung disease. *Chest* 1990; 98: 522-523.



8. Cox DW, Hoepfner VH, Levison H. Protease inhibitors in patients with chronic obstructive lung disease: the alpha-1-antitrypsin heterozygote controversy. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 601-606.
9. Crystal RG. Alpha-1-antitrypsin deficiency. En: Fishman AP, ed. *Update: pulmonary diseases and disorders*. Nueva York: Ed. McGraw-Hill, 1992; 19-35.
10. Pierce JA, Eradio B, Dew TA. Antitrypsin phenotypes in St. Louis. *JAMA* 1975; 231: 609-612.
11. DeCruo S, Kamboh MI, Ferrell RE. Population genetics of alpha-1-antitrypsin polymorphism in US whites, US blacks and african blacks. *Hum Hered* 1991; 41: 215-221.
12. Silverman EK, Miletich JP, Pierce JA, Sherman LA, Endicott SK, Broze GJ et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency. High prevalence in the St. Louis area determined by direct population screening. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 961-966.
13. American Thoracic Society. Guidelines for the approach to the patient with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1.494-1.497.
14. Vidal R, Miravittles M, De Gracia X, Gallego B, Morell F. Tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. *Med Clin* 1991; 96: 180-182.
15. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax* 1994; 49: 695-698.
16. Anthonisen N. Design of a clinical trial to test a treatment of the underlying cause of emphysema. *Ann NY Acad Sci* 1991; 624 (Supl): 31-34.
17. Konietzko N. Alpha-1-proteinase-inhibitor-substitution: wann und wie? *Pneumologie* 1991; 45: 485-487.
18. Stoller J. Update on HHLBI alpha-1-antitrypsin registry. Conferencia. En: *Alpha-1-antitrypsin: a world view in 1994*. Octubre, 1994.
19. Canadian Thoracic Society. Current status of alpha-1-antitrypsin replacement therapy: recommendations for the management of patients with severe hereditary deficiency. *Can Med Assoc J* 1992; 146: 841-844.
20. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT et al. Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987; 316: 1.055-1.062.
21. Caughey GH. Should alpha-1-antitrypsin-deficient patients with emphysema continue to receive alpha-1-antitrypsin after lung transplantation? *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 708-809.