

# Programa de cribado para el déficit De alfa 1-antitripsina en el servicio de neumonología del Hospital Tránsito Cáceres de Allende

## Correspondencia:

Gregorio Kevorkof  
ggregorioke@fibertel.com.ar

Recibido: 16.05.2016

Aceptado: 27.12.2016

**Autores:** Kevorkof G. V.<sup>1,2,3,4</sup>, Tellechea P. E.<sup>1</sup>, Acosta M. A.<sup>1,3</sup>, Najó M. A.<sup>1,2,4</sup>, Oviedo E. E.<sup>1,2,4</sup>, Peyrani C.<sup>1</sup>, Granado M.R.<sup>1</sup>, Fernández S.G.<sup>1,2</sup>, Yapur Bassani N.<sup>1</sup>, Balbo N.<sup>1</sup>

Servicios de Neumonología

<sup>1</sup>Hospital Tránsito Cáceres de Allende,

<sup>2</sup>Clínica Universitaria Reina Fabiola, FM, UCC

<sup>3</sup>Cátedra de Clínica Médica II, UHMI N° 5, FCM, UNC

<sup>4</sup>Cátedra de Semiología A, FM, UCC

## Resumen

El déficit de alfa -1 Antitripsina (DAAT) es una enfermedad genética rara, asociada a un incremento a padecer enfisema pulmonar y hepatopatía crónicas en niños y adultos, frecuentemente subdiagnosticada, con largos retrasos entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo. La alfa 1-antitripsina (AAT) es el inhibidor de proteasas más abundante en el organismo humano. Se considera déficit grave y es a lo que habitualmente se refiere la literatura científica a los siguientes fenotipos: SZ, ZZ y Null. Es necesario programas de cribado para su detección precoz, por lo que se ha descrito y validado un método sencillo y específico, mediante el cual se cuantifica el valor de AAT por nefelometría en muestras de gota de sangre en papel secante y se realiza genotipificación rápida de las variantes Z y S. **Objetivos:** Determinar la proporción de individuos con DAAT en una población de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Identificar y caracterizar a aquellos con déficit de AAT.

**Materiales y Método:** Estudio Observacional, Descriptivo de corte Transversal de cribado de déficit de AAT, entre el 2 de enero de 2014 a 30 de marzo de 2015. De 80 personas que cumplieron con los criterios de inclusión y que concurren de forma espontánea o por derivación al Servicio de Neumonología del Hospital Tránsito Cáceres de Allende, Córdoba, Argentina, se analizaron 62 pacientes que aceptaron realizarse el estudio. Se realizó dosaje de alfa 1-antitripsina mediante gota de sangre en papel secante a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se solicitó espirometría, Tomografía Computada de Tórax de Alta Resolución y genotipificación rápida solo a aquellos pacientes con valores de alfa 1-antitripsina < 1,8 mg/dL.

**Resultados:** En el presente trabajo se estudió un total de 62 pacientes, 28 (45,2%) fueron de sexo femenino y 34 (54,8%) de sexo masculino, 37 (59,7%) tuvieron valores de alfa 1-antitripsina  $\geq$  1,8 mg/dL y 25 (40,3%) < 1,8 mg/dL. La obtención del genotipo por la técnica de gota seca a 25 (40,3%; 25:62) pacientes con valores < 1,8 mg/dL mostró que: 22 (88%; 22:25) fueron NoS NoZ, 2 (8%; 2:25) Heterocigoto para Z y 1 (4%; 1:25) Heterocigoto para S. El patrón espirométrico predominante según criterio de ATS/ERS fue el obstructivo (88%). El patrón en TCAR fue de enfisema en 22 pacientes (88%): 7 (31,8%) centrolobulillar, 8 (36,4%) paraseptal, 7 (31,8%) panlobulillar. Hubo 2 pacientes (8%) con bronquiectasias, y 1 (4%) fue normal.

**Conclusión:** En una población seleccionada por síntomas y/o antecedentes se pueden identificar con el cribado con técnica de gota seca a pacientes con DAAT, que en su expresión grave es poco frecuente en la Argentina, probablemente subdiagnosticado, siendo superior el número de portadores heterocigotos PIS y PIZ. El diagnóstico precoz de DAAT es poco frecuente.

Es difícil establecer conclusiones sobre el grupo de alfa 1-antitripsina <1,8 mg/dL sin ser deficiencias graves, en relación a las variables estudiadas en la muestra debido a la escases de estudios y bibliografía encontradas sobre el tema.

Consideramos que los pacientes que presentan un genotipo No S No Z y los que presentan discordancia deben ser confirmados cuantitativamente y tener una caracterización del fenotipo en muestras de suero por Isoelectroenfoque y ocasionalmente el análisis molecular del gen para variantes alélicas poco frecuentes, nuevas o nulas.

**Palabras claves:** Déficit de alfa 1 Antitripsina. Cribado. Medición de la concentración de alfa 1 Antitripsina

## Introducción

La alfa 1-antitripsina (AAT) es el inhibidor de proteasas más abundante en el organismo humano, con valores en plasma que oscilan entre 103-200 mg/dL en condiciones normales<sup>1, 2</sup>.

Su producción está codificada por el gen SERPINA 1, localizado en el brazo largo del cromosoma 14 en la región q31-32,3<sup>1</sup>. Este gen se transmite mediante herencia autosómica codominante, mediante dos alelos heredados cada uno de un progenitor, la AAT se caracteriza por un gran polimorfismo electroforético, se han identificado por Isoelectroenfoque (IEF) más de 100 variantes, el conjunto de variantes es denominado sistema Pi (proteasa inhibidor) muchas de ellas sin significado clínico, la incorporación de técnicas de PCR ha incrementado a 125 su número, el alelo normal presente en más del 90% de los sujetos normales se denomina Pi M, siendo los alelos deficientes más frecuentes los Pi S y Pi Z. En la actualidad se recomienda el uso de Pi\* para la identificación del fenotipo y Pi\* para el genotipo<sup>3-5</sup>.

Los genotipos más frecuentes son: MM, MS, SS, MZ, SZ y ZZ asociados con 100%, 80%, 60%, 55%, 40% y 15% de la actividad de alfa 1-antitripsina<sup>5</sup>.

Se considera déficit grave y es a lo que habitualmente se refiere la literatura científica al hablar del déficit de alfa 1-antitripsina (DAAT) a los siguientes fenotipos: SZ, ZZ y Null<sup>7</sup>. Los fenotipos MS y MZ, son los que con mayor frecuencia causan un déficit intermedio de AAT<sup>3</sup>.

Clínicamente puede asociarse con enfisema, EPOC, Asma con obstrucción al flujo de aire no reversible, bronquiectasias, cirrosis hepática y menos frecuentemente con paniculitis y vasculitis sistémicas, especialmente ANCA C<sup>5-8</sup>.

El enfisema pulmonar asociado al DAAT se caracteriza por ser de inicio precoz (35-45 años), ausencia de factores de riesgo y de distribución basal y panacinar. Generalmente se relaciona con fenotipos ZZ (96%) y con menor frecuencia (4%)

con SZ, raros y nulos. La penetración (porcentaje de sujetos ZZ que desarrolla enfisema) es de alrededor del 60%.

Aunque, probablemente, podría favorecer el desarrollo de asma bronquial y bronquiectasias, no existen pruebas definitivas de que influya en la frecuencia o en la gravedad de estas enfermedades<sup>5, 6, 9, 10</sup>.

La OMS y Sociedades Médicas de Europa, Canadá y EEUU recomiendan realizar un dosaje de AAT en sangre a todos los pacientes con EPOC, en forma independiente de si fuman o no, al menos una vez en la vida, y especialmente si la EPOC es de inicio precoz<sup>5, 11</sup>, o si hay una historia familiar de déficit de alfa 1-antitripsina<sup>5, 12</sup>.

El DAAT en la práctica clínica es frecuentemente subdiagnosticado<sup>13</sup>. El retraso en el diagnóstico se ha estimado entre 5 y 10 años después del de la EPOC<sup>14</sup>, debido a la falta de sospecha y al atribuir esta patología sólo al tabaco.

Se ha descrito y validado un método sencillo y específico de cribado mediante el cual se cuantifica el valor de AAT por inmunonefelometría en muestras de gota de sangre en papel secante y se realiza genotipificación rápida de las variantes Z y S<sup>15, 16</sup>. Las muestras de gota de sangre seca han sido empleadas para el cribado y diagnóstico genético de diferentes enfermedades<sup>17-19</sup>. Este método es específico, reproducible y correlaciona con las técnicas estándar de muestras de sangre fresca<sup>15</sup>.

Mediante éste procedimiento los valores de 1,8 mg/dL corresponden a 100 mg/Dl, según la estandarización realizada en el Laboratorio del Hospital Italiano de Buenos Aires para ésta técnica, ya que éste valor puede variar según el laboratorio de referencia<sup>20</sup>.

No se puede deducir, aunque existe la probabilidad, que al no identificar los alelos Z y S estemos frente al alelo normal PIMM<sup>5</sup>.

Los casos diagnosticados de DAAT por cribado deben ser confirmados mediante la determinación de la concentración sérica de AAT y el fenotipo en

muestras de suero o el genotipo en sangre total<sup>5</sup>.

La prevalencia difiere según la población del estudio; en Europa Occidental y en los EE.UU. se estima en aproximadamente 1:2.500 y 1:5.000 recién nacidos, altamente dependiente de la ascendencia escandinava y es cinco veces menor en Latinoamérica. Los alelos más comunes de deficiencia en el norte de Europa son PI Z y PI S, y la mayoría de estas personas son PI ZZ<sup>5, 19, 21</sup>.

Los genotipos SZ y ZZ, en Argentina, son poco frecuentes, su prevalencia aproximada es entre 1:2.400 que implica 17.000 individuos y 1:26.000 para 1.500 sujetos respectivamente. Sin embargo, los datos fueron obtenidos por estimaciones teóricas indirectas, por lo cual son necesarios estudios epidemiológicos mayores para obtener resultados fiables<sup>5, 22</sup>.

Sin embargo, al ser desconocida la prevalencia del DAAT en pacientes con EPOC, se toma como referencia a algunos estudios que permiten estimarla entre el 1% y el 3%<sup>6</sup>.

Este estudio efectuado en la ciudad de Córdoba en un servicio de neumonología, fue realizado para aportar datos epidemiológicos locales.

## Objetivos

Determinar la proporción de individuos con DAAT en una población de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Identificar y caracterizar a aquellos con déficit de AAT.

## Material y métodos

Diseño de estudio: Observacional, Descriptivo, Transversal, de cribado del déficit de AAT.

Período: 2 de enero 2014 a 30 de marzo de 2015.

Población: De 80 personas que cumplieron con los criterios de inclusión que concurrieron de forma espontánea o por derivación al Servicio de Neumología del Hospital Tránsito Cáceres de Allende, Córdoba, Argentina, se analizaron a 62 pacientes que aceptaron realizarse el estudio.

### Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Síntomas: tos, expectoración, disnea, agudizaciones frecuentes.
- Enfisema precoz ( $\leq 45$  años), enfisema en ausencia de un factor de riesgo reconocido (fumar, exposición ocupacional, etc.).
- EPOC.

- Asma con obstrucción al flujo aéreo no reversible.
- Bronquiectasias en el adulto sin causa evidente.
- Individuos con historia familiar de EPOC o enfermedad hepática que podría ser atribuida a DAAT.

### Criterios de exclusión:

- Embarazo.
- Inmunosupresión medicamentosa o por cualquier otra causa.
- Proceso infeccioso agudo.
- Pacientes oncológicos.
- Uso de anticonceptivos orales.

Cada consultorio se equipó con un kit que contenía papel secante, lanceta, apósitos, sobre numerado, consentimiento informado y un pequeño cuestionario para recoger información del paciente.

### Proceso de cribado de la muestra con técnica de la gota seca

Se obtuvieron gotas de sangre capilar por punción estéril del pulpejo del dedo y se aplicaron sobre discos de papel secante, que posteriormente se enviaron por correo postal al laboratorio central del Hospital Italiano de Buenos Aires. Las muestras se procesaron para la determinación cuantitativa de los valores de alfa 1-antitripsina mediante nefelometría (1,8 mg/dL corresponden a 100 mg/dL en suero)<sup>20</sup> y se determinó el genotipo a partir de reacción de PCR en tiempo real que utiliza 2 pares de *primers* que amplifican dos regiones: una de 177 pb correspondiente a la variante del alelo PI S (inhibidor de la Proteasa S) y otro fragmento de 229 pb de la variante PI Z (inhibidor de la Proteasa Z) a todo paciente con valores de alfa 1-antitripsina  $< 1,8$  mg/dL (punto de Corte: de 1,8 mg/dL). Además, se les solicitó Espirometría y Tomografía Computada de Tórax de Alta Resolución (TCAR) con la finalidad de determinar patrón espirométrico y tomográficos: enfisema y bronquiectasias.

### Variables analizadas:

Cuantitativas: Edad (años), VEF<sub>1</sub>/CVF (%) pre y pos broncodilatación, VEF<sub>1</sub> (L y %) pre y pos broncodilatación, CVF (%), niveles en sangre de alfa1-antitripsina (mg/dL), edad de comienzo de síntomas (años), N° paquetes/año.

Cualitativas: Sexo (femenino o masculino), hábito tabáquico (sí, no, ex), patrón espirométrico según las normas ATS/ERS<sup>23</sup>, Tomografía

Computada de Tórax de Alta Resolución (patrón predominante), genotipos (S y Z). Se definió la EPOC y gravedad de la limitación al flujo aéreo según los criterios GOLD 2015<sup>11</sup>.

**Obtención, procesamiento y análisis de los datos:** Los datos se obtuvieron de la ficha clínica de los pacientes enrolados (fuente secundaria de datos), se consignó en una ficha realizada en una planilla de cálculo Excel®, luego fueron analizadas con el programa estadístico InfoStat® de la UNC. Los datos se analizaron mediante métodos categóricos y sus resultados, frecuencias/porcentajes, y las variables mensurables se las estudió a través de estadísticos centrales (media, mediana) y de dispersión (desvío estándar, coeficiente de variación, valores mínimos y máximos, mediana) presentados en forma de gráficos y/o tablas según corresponda para su mejor interpretación.

**Consideraciones éticas:** La información recogida fue confidencial. Se contó con la autorización del comité de bioética y de capacitación / docencia del Hospital Tránsito Cáceres de Allende y del Comité Institucional de Ética en Investigación en Salud, bajo el registro provincial de investigación en salud N° 29/2013. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

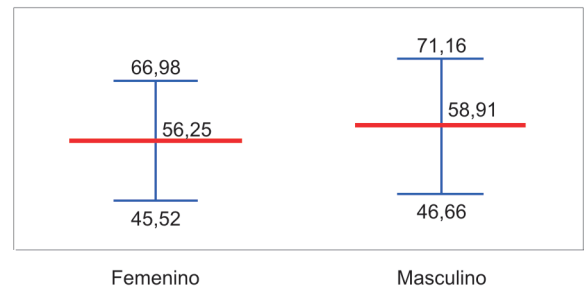
## Resultados

De un total de 320 pacientes que concurrieron a los consultorios de Neumonología del HTCA generando 3150 consultas, en el periodo de estudio, 80 pacientes reunieron los criterios para ser incluidos en el presente trabajo y solamente 62 (19,4%) aceptaron realizar el estudio.

De los 62 pacientes de la muestra, 28 fueron (45,2%) de sexo femenino y 34 (54,8%) de sexo masculino, 37 (59,7%) tuvieron valores de alfa 1-antitripsina  $\geq 1,8$  mg/dL y 25 (40,3%)  $< 1,8$  mg/dL. La media global de la edad fue de  $57,7 \pm 11,57$  años, con valores mínimos y máximos de 18 años y 85 años; los valores distribuidos según sexo se observan en la figura 1.

La proporción de casos DAAT, como se refirió, fueron 25 (40,3%) por la técnica de gota seca con valores  $< 1,8$  mg/dL, sus características genotípicas se muestran en la tabla 1.

De estos pacientes, con dosaje  $< 1,8$  mg/dL, el 60% (n = 15) fueron mujeres y el 40% (n = 10) hombres. La media de la edad fue de  $56,1 \pm 14,27$  con valores mínimo de 18 y máximo de 85 años,

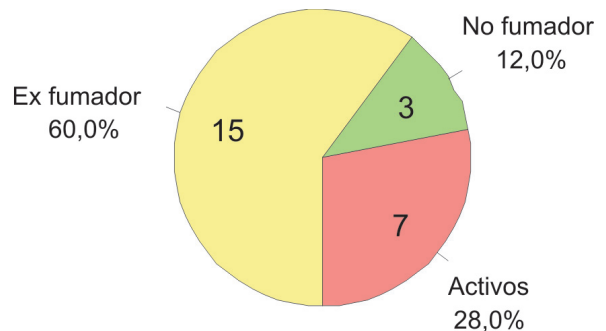


**Figura 1.** Distribución de la muestra según sexo y edad, los valores se representan en promedio y desvío estándar. (n = 62).

**TABLA 1.** Determinación y genotipo de casos con AAT  $< 1,8$  mg/dL (n = 25)

N	AAT		Genotipo	n	%
		%			
25	40,3		Heterocigoto para Z	2	8
			Heterocigoto para S	1	4
			No S No Z	22	88

Referencias: AAT: alfa-1-antitripsina; n: número de casos; %: porcentaje de casos. Los valores se representan en frecuencias y porcentajes.



**Figura 2.** Distribución de pacientes con valor de alfa 1-antitripsina  $< 1,8$  mg/dL según hábito tabáquico, los valores se representan en frecuencias y porcentajes. (n = 25).

7 (28%) de ellos eran fumadores activos, 3 (12%) no fumadores y 15 (60%) ex fumadores (Figura 2). El promedio de paquetes/años (p/y) fue de  $34,9 \pm 28,76$  con valores mínimo y máximo de 0 a 100 p/y.

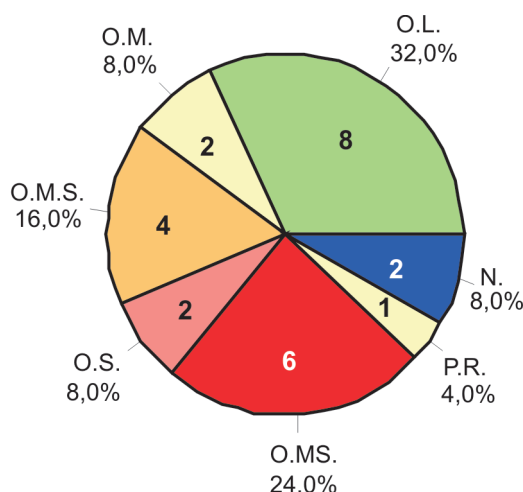
El patrón espirométrico predominante según criterio de ATS/ERS fue el obstructivo (88%) de los cuales 8 (32%) tuvieron obstrucción ligera, 2 (8%) moderada, 4 (16%) moderadamente severa, 2 (8%) severa y 6 (24%) muy severa (Figura 3). En un solo paciente (4%) la espirometría sugirió restricción y en 2 (8%) estaba dentro de los límites normales.

Los pacientes con EPOC fueron 13 (52%): 2 (15,4%) GOLD 1; 7 (53,8%) GOLD 2; 1 (7,7%) GOLD 3; y 3 (23,1%) GOLD 4. Los pacientes con bronquiectasias fueron 2 (8%); 1 (4%) con asma; 1 (4%) tenía antecedentes familiares de DAAT y 8 (32%) presentaban síntomas.

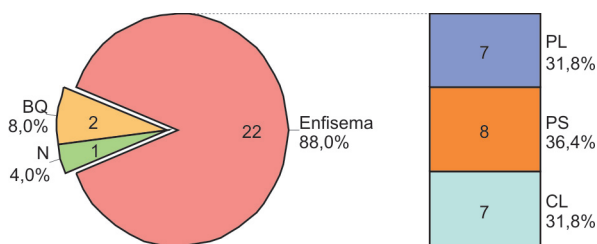
La media de edad de comienzo de síntomas fue a los 45,5 ± 18,57 años.

El patrón en TCAR fue de enfisema en 22 pacientes (88%): 7 (31,8%) centrolobulillar, 8 (36,4%) paraseptal, 7 (31,8%) panlobulillar. Hubo 2 pacientes (8%) con bronquiectasias, y 1 (4%) fue normal (Figura 4).

La media del dosaje de alfa 1-antitripsina fue de 1,4 ± 0,27 mg/dL, con un mínimo de 0,57 mg/dL y un máximo de 1,72 mg/dL.



**Figura 3.** Distribución de pacientes con valor de alfa 1-antitripsina <1,8 mg/dL según patrón espirométrico, los valores se representan en frecuencias y porcentajes. Referencias: O.L.: obstrucción ligera, O.M.: obstrucción moderada, O.M.S.: obstrucción moderadamente severa, O.S.: obstrucción severa, O.M.S.: obstrucción muy severa, P.R.: patrón restrictivo, N.: normal. (n = 25).



**Figura 4.** distribución de pacientes con valor de alfa 1-antitripsina <1,8 mg/dL según patrón TCAR, los valores se representan en frecuencias y porcentajes. Referencias: Enfisema: enfisema, PL: panlobulillar, PS: paraseptal, CL: centrolobulillar, BQ: bronquiectasias, N: normal. (n = 25).

De los dos casos hallados con el alelo Z uno fue de sexo masculino, de 30 años de edad, con un valor de alfa 1-antitripsina de 1,15 mg/dL; su motivo de inclusión fue antecedentes familiares de DAAT, asintomático, la espirometría estuvo dentro de los límites normales, la TCAR de tórax evidenció bullas subpleurales en ambos vértices y en el segmento anterior del lóbulo inferior derecho de 11,7 mm, el otro paciente fue de sexo femenino de 61 años, valor de alfa 1-antitripsina de 1,31 mg/dL, se incluyó en el estudio por antecedente de EPOC, presentó síntomas a partir de los 19 años, la espirometría mostró un patrón obstructivo leve (GOLD 1), la TCAR evidenció enfisema centrolobulillar bilateral en lóbulos superiores.

El único caso de con alelo S fue de sexo femenino, 61 años de edad con un valor de alfa 1-antitripsina de 0,57 mg/dL, se incluyó por síntomas respiratorios, la edad de comienzo de síntomas fue a los 30 años de edad, la espirometría mostró un patrón obstructivo ligero sin criterio espirométrico de EPOC, la TCAR demostró enfisema paraseptal en ambos vértices.

Cabe destacar que los 3 eran ex fumadores de 20 p/y, 10 p/y, 2 p/y respectivamente.

### Discusión

El DAAT es un desorden genético subdiagnosticado y en gran parte a que los médicos desconocen su existencia. La técnica del cribado con gota seca en papel resultó un método fiable, sencillo, cómodo y accesible como para otros autores para detectar DAAT<sup>5, 20, 24, 26, 27</sup>.

Se cuantifica la AAT y diagnostica la presencia o ausencia de alelos S o Z pero no de otros deficitarios o normales. Los programas de cribado son muy útiles en Salud Pública ya que permiten detectar pacientes con DAAT e impulsan a intervenciones sanitarias, tales como la cesación tabáquica, investigar DAAT en familiares de primer grado, brindar consejo genético y prescribir terapia sustitutiva en casos seleccionados<sup>5</sup>.

En trabajo de Sorroche y col<sup>20</sup> empleando el cribado del déficit de AAT en muestra de sangre seca en papel, detectaron de un total de 1002 pacientes 217 con déficit de AAT, 15 (1,5%), estaban asociados a déficit grave, 12 (1,2%), ZZ y 3 (0,3%), SZ, 4 (0,4%) con genotipo SS, 29 (2,89%) heterocigotos Z y 25 (2,5%) heterocigotos S mientras que 144 (14,37%) pacientes fueron genotipos No S No Z de los cuales solo a 7 (4,86%) se les efectuó

fenotipificación, a los restantes no se les realizó por razones operativas.

La prevalencia estimada de los genotipos SZ Y ZZ para la población Argentina es de 1:2.400 y 1:26.000 respectivamente<sup>5</sup>, los resultados obtenidos son similares a otros con mayor número de pacientes y en países con mayor prevalencia como por ejemplo el de C. de la Roza y col en España (n = 86)<sup>24</sup> y Wencker y col en Alemania (n = 1.060) en donde no se encontró deficiencia grave (PIZZ)<sup>25</sup>.

En la población estudiada (n = 62) se hallaron 2 casos heterocigotos Z (3,22%) y 1 heterocigoto S (1,61%), nuestros hallazgos difieren con lo esperado teóricamente para la población Argentina, donde es mayor el número de heterocigotos S<sup>5</sup>. En estudios donde se ha visto mayor número de Z que de S se destaca el de C. de la Roza y col 2005, llevado a cabo en pacientes con EPOC<sup>24</sup>, Wencker y col 2002 en pacientes con EPOC, asma y bronquiectasias<sup>25</sup> y en Argentina Sorroche y col en 2015 en pacientes con EPOC<sup>20</sup>.

La ausencia de falsos negativos permite catalogar como no deficientes graves a los pacientes con valores por encima del punto de corte (1,8 mg/dL) según Sorroche y col<sup>20</sup>.

Los valores de AAT de los alelos deficitarios encontrados para el genotipo PIZ estuvieron dentro de los parámetros esperados<sup>3,5</sup>.

Es importante destacar que el genotipo PIS tuvo un valor de alfa 1-antitripsina por debajo de lo esperado<sup>3,5</sup>, lo cual muestra una discordancia e induce a una determinación cuantitativa de AAT, caracterización del fenotipo por IEF y posible análisis molecular de gen para establecer genotipos nulos y raros.

Se ha descrito que el genotipo PIMZ confiere mayor susceptibilidad a desarrollar enfisema en pacientes fumadores y hallamos 2 estudios realizados en la población general que demuestran que dicho genotipo se asocia a una rápida caída del VEF<sub>1</sub> comparados con individuos PIMM.<sup>27, 28</sup>

Los datos disponibles sobre el riesgo de desarrollo de enfermedad pulmonar en PIMS son conflictivos y poco consistentes, por lo que la mayoría de los autores considera que este genotipo no supone un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad<sup>6, 29</sup>.

En referencia a la espirometría, una fue normal (PIZ masculino) y dos presentaban patrón obstructivo ligero (PIZ y PIS). Solo la paciente de sexo femenino PIZ cumplió con los criterios de EPOC<sup>11</sup>.

La edad media esperada de diagnóstico (45 ± 9,5 años) fue inferior en el paciente masculino y supe-

rior en los femeninos, el intervalo entre comienzo de síntomas y diagnóstico se superó ampliamente en las pacientes de sexo femenino. Existen publicaciones en las cuales se afirma que el diagnóstico se realiza más precozmente en hombres que mujeres<sup>30, 31</sup>.

La TCAR de tórax mostró enfisema centrolobulillar en lóbulos superiores (PIZ de sexo femenino) y paraseptal en vértices (PIS sexo femenino), al confrontar esto con la literatura revisada se observó que no presenta ni la distribución típica de DAAT (lóbulo inferiores) ni patrón clásico de enfisema (panlobulillar)<sup>3, 4, 6</sup>, situación que podría estar relacionada a que no fue un déficit grave y a que ambas pacientes son ex fumadoras.

La TCAR del genotipo PIZ de sexo masculino restante mostro bullas en ambos vértices y en lóbulo inferior derecho, se debería tener en cuenta que este paciente fue uno de los más jóvenes enrolados en el estudio (30 años).

La mayoría de los trabajos revisados de patrones TCAR y función pulmonar están realizados en base a DAAT grave<sup>3, 4, 6, 8, 10, 19, 27, 32</sup>, por ello no encontramos información que relacione estas variables con niveles de alfa 1-antitripsina inferiores al punto de corte sin DAAT grave en nuestra búsqueda bibliográfica.

Senn y col, demuestran que existe una compleja interrelación entre la AAT circulante, exposición al tabaco, sexo y función pulmonar<sup>33</sup>.

En el presente trabajo se detectaron dos pacientes heterocigotos Z y uno S y 22 pacientes con genotipo No S No Z con valores <1,8 mg/dL, no se detectaron pacientes con déficit grave, reconocemos como limitaciones el escaso número de casos y la falta de disponibilidad de procedimientos en ámbito público hospitalario de caracterización de fenotipo por Isoelectoenfoque y secuenciación del gen de la SERPINA 1 en sangre total para categorizar genotipos poco frecuentes, nuevos o nulos; en casos No S No Z y aquellos que presenten discordancias. Proponemos ampliar el programa a nivel provincial con la participación de diferentes centros de salud tanto públicos como privados con el objeto de una mayor detección, evitar el subdiagnóstico, lograr una mejor prevención y promoción de la salud.

## Conclusión

En una población seleccionada por síntomas y/o antecedentes se pueden identificar con el cribado

con técnica de gota seca a pacientes con DAAT, que en su expresión grave es poco frecuente en la Argentina, probablemente subdiagnosticado, siendo superior el número de portadores heterocigotos PIS y PIZ.

Una característica particular del DAAT en nuestros pacientes con genotipos heterocigotos es la marcada variabilidad en su presentación clínica, tomográfica y espirométrica.

El diagnóstico precoz de DAAT es poco frecuente y se observa un importante retraso entre edad de comienzo de síntomas y el diagnóstico.

Los pacientes diagnosticados precozmente se relacionan más con antecedentes familiares de DAAT que por sospecha clínica en pacientes EPOC o sintomáticos.

El cribado es una técnica sencilla y eficaz para determinar deficiencias de AAT.

De acuerdo a los resultados obtenidos es difícil establecer conclusiones sobre éste grupo de DAAT <1,8 mg/dL sin ser deficiencias graves en relación a variables estudiadas en la muestra y también debido a la escasez de estudios y bibliografía revisada sobre el tema. Consideramos que los pacientes que presentaron un genotipo No S No Z y los que presentan discordancia deben ser confirmados cuantitativamente y tener una caracterización del fenotipo en muestras de suero por Isoelectofoque y ocasionalmente el análisis molecular del gen para variantes alélicas poco frecuentes, nuevas o nulas.

**Conflicto de interés:** Los autores del trabajo declaran no tener conflictos de intereses relacionados con esta publicación.

## Bibliografía

- Lara B. EPOC y déficit de alfa 1 antitripsina. Arch Bronconeumol 2010; 46(Supl 4): 2-8.
- Stockley RA. Biomarkers in COPD: time for a deep breath. Thorax 2007; 62: 657-60.
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. Arch Bronconeumol 2006; 42(12): 645-59.
- Vidal R, Moreno A. Diferencias clínicas y de tratamiento en niños y adultos. An Pediatr Contin 2008; 6(3): 127-134.
- Menga G, Miravittles M, Blanco I, Echazarreta A, Rossi SR, Sorroche PB et al. Normativas de diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1antitripsina RAMR 2014; 1: 28-46.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 818-900.
- Teckman, JH. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: current understanding and future therapy. COPD 2013; 10 (Suppl 1): 35-43.
- Stoller JK, Aboussouan LS. A review of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 246-59.
- McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, et al. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Chest 1997; 111: 394-403.
- Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 1215-21.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2015. Disponible en: www.goldcopd.org.
- Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 605-14.
- Stoller JK, Smith P, Yang P, Spray J: Physical and social impact of alpha-1-antitrypsin deficiency: results of a mail survey of the readership of a national newsletter. Cleve Clin J Med 1994, 61: 461-466.
- Stoller, JK. Clinical features and natural history of severe alpha-1-antitrypsin deficiency. Chest 1997; 111: 123S-8s.
- Rodríguez F, Jardí R, Costa X, Cotrina M, Galimany R, Vidal R, et al. Rapid screening for alpha-1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease using dried blood spots. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 814-7.
- Luisetti M, Massi G, Massobrio M, Guarraci P, Menchicchi M. A national program for detection of alpha1-antitrypsin deficiency in Italy. Respir Med 1999; 93: 169-1.
- Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí A, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001; 37: 297-316.
- Costa X, Jardí R, Rodríguez F, et al. Simple method for alpha1-antitrypsin deficiency screening by use of dried blood spot specimens. Eur Respir J 2000; 15: 1111-5.
- Fregonese L, Stolk J. Orphanet hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. J Rare Diseases 2008; 3: 16.
- Sorroche PB, Fernández Acquier M, López Jove, 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(11): 539-43.
- De Serres, FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha-1 antitrypsin deficiency. Chest. 2002; 122: 1818-29.
- De Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Estimates of PI\*S and PI\*Z Alpha-1 antitrypsin deficiency alleles prevalence in the Caribbean and North, Central and South America. Monaldi Arch Chest Dis 2009; 71: 96105.
- Pellegrino R, Vieggi G, Enright P, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005; 26: 948-68.
- De la Roza C, Costa X, Vidal R, Vila S, Rodríguez-Frías F, Jardí R, et al. Programa de cribado para el déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina en pacientes con EPOC mediante el uso de gota de sangre en papel secante. Arch Bronconeumol 2003; 39: 8-12.

25. Wencker M, Marx A, Konietzko N, Schaefer B, Campbell EJ. Screening for alpha1-Pi deficiency in patients with lung diseases. *Eur Respir J* 2002; 20: 319-24.
26. De la Roza C, Rodríguez-Frías F, Lara B, Vidal R, Jardí R, Miravittles M. Results of a case-detection program for alpha-1 antitrypsin deficiency in COPD patients. *Eur Respir J* 2005; 26: 216-22.
27. De la Rosa C, Lara B, Vila S, Miravittles M. Alpha1-Antitrypsin deficiency: Situation in Spain and Development of a Screening Program. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 290-8.
28. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med* 2002; 136: 270-9.
29. Blanco I, Fernández-Bustillo E, Serres FJ, Alkassam D, Rodríguez Menéndez C. Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PI\*S y PI\*Z): prevalencia estimada y número de sujetos calculados para cada fenotipo. *Med Clin (Barc)* 2004; 123(20): 761-5.
30. Campos MA, Wanner A, Zhang G, Sandhaus RA. Trends in the diagnosis of symptomatic patients with AATD between 1968 and 2003. *Chest* 2005; 128: 1179-1186.
31. Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Chest* 2005; 128: 1989-1994.
32. Tirado-Conde G, Lara B, Casas F, Blanco I, Bustamante A, Cadenas S et al. Factores asociados a la evolución de la función pulmonar en pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina del registro español. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47(10): 495-503.
33. Senn O, Russi EW, Schindler C, Imboden M, von Eckardstein A, Brändli O et al. Circulating alpha1-antitrypsin in the general population: Determinants and association with lung function respiratory. *Respir Res* 2008; 9: 35.