

Universitat de Lleida

Registro Español de pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina: evaluación de la base de datos y estudio de la población de pacientes incluida

Beatriz Lara Gallego

Dipòsit Legal: L.154-2015

<http://hdl.handle.net/10803/285533>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

REGISTRO ESPAÑOL DE PACIENTES CON DÉFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINA:

EVALUACIÓN DE LA BASE DE DATOS
Y ESTUDIO DE LA POBLACIÓN
DE PACIENTES INCLUIDA



DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSITAT DE LLEIDA

Memoria de Tesis Doctoral presentada por
Beatriz Lara Gallego
para optar al grado de Doctor en Salud

Directores:

Dr. Ferrán Barbé Illa

Dr. Marc Miravittles Fernández

Mayo de 2014

REGISTRO ESPAÑOL DE PACIENTES CON DÉFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINA:

EVALUACIÓN DE LA BASE DE DATOS
Y ESTUDIO DE LA POBLACIÓN
DE PACIENTES INCLUIDA



DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSITAT DE LLEIDA

Memoria de Tesis Doctoral presentada por
Beatriz Lara Gallego
para optar al grado de Doctor en Salud

Directores:

Dr. Ferrán Barbé Illa

Dr. Marc Miravittles Fernández

Mayo de 2014

Lleida, 7 de mayo del 2014

Dr. Ferrán Barbé Illa, profesor agregado de la Universitat de Lleida,
Dr. Marc Miravittles Fernández, doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona, como directores del trabajo de Tesis Doctoral "*Registro Español de pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina: evaluación de la base de datos y estudio de la población de pacientes incluida*", realizado por la Sra. Beatriz Lara Gallego,

CERTIFICAMOS

Que en el trabajo presentado para optar al Grado de Doctor de la Universidad de Lleida, se han alcanzado los objetivos fijados al inicio de la Tesis los cuales han sido realizados en el Departamento de Medicina de la Universidad de Lleida. La memoria que se presenta da respuesta a los interrogantes planteados en torno a la importancia del registro de casos en el estudio de la historia natural del déficit de alfa-1 antitripsina.

Por tanto, consideramos apto este trabajo para proceder a su lectura y defensa ante la comisión correspondiente.

Por que así conste firmamos la presente certificación en Lleida a 7 de mayo de 2014.

Dr. Ferrán Barbé Illa

Dr. Marc Miravittles Fernández

Si he logrado ver más lejos es porque he subido a hombros de gigantes.
Isaac Newton, 1642-1727

Dedicado a los Dres. Marc Miravittles e Ignacio Blanco

AGRADECIMIENTOS

En mayo de 2001 se inició este camino en el Hospital Vall d'Hebrón, cuando tras finalizar la residencia, tuve la oportunidad de incorporarme al equipo del Dr. Miravittles para trabajar en los proyectos que entonces comenzaban sobre el déficit de alfa-1 antitripsina.

Marc ha sido determinante en mi trayectoria profesional como mentor, guía, consejero, referencia y apoyo y sin duda esta tesis doctoral, como tantos otros proyectos, no habría visto la luz sin su dirección. Mi agradecimiento se extiende más allá de esta tesis porque abarca trece años de colaboración continua y multitud de acontecimientos personales y profesionales compartidos.

Este trabajo tampoco habría sido posible sin la participación desinteresada de 124 compañeros que encontraron unos minutos en sus apretadas agendas, para compartir los datos de sus pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina en la web del registro y, muy especialmente sin la profesionalidad y el esfuerzo que desde los años 90, han desarrollado los integrantes del comité asesor del REDAAT. A todos y cada uno de ellos: gracias.

Merece una mención especial el Dr. Ignacio Blanco que con su sabiduría, meticulosidad y humildad es un modelo a seguir. Le agradezco haberme dado la oportunidad de aprender a su lado desde hace tanto tiempo. El REDAAT no sería lo que es sin el trabajo del equipo de Versión Beta, especialmente Miguel y Cristian Martínez que han sabido responder a nuestras necesidades, no siempre fáciles, y crear y mantener viva una web y una base de datos de gran utilidad.

También me gustaría dar las gracias al Dr. Ferran Barbé por acogerme en Lleida, darme la oportunidad de trabajar con él y dirigir mi tesis y a Cristina Esquinas por su asesoramiento estadístico y su constante disposición a colaborar.

Es un honor para mí que los Dres. Posada, Casas, Vilà, Rodríguez-Frías y Sánchez hayan aceptado formar parte del tribunal de evaluación de este trabajo y les agradezco mucho el tiempo dedicado.

Yo no he hecho nada más que reunir y procesar el conocimiento y experiencia recogido en el REDAAT en estos años, pero no se trata de la conclusión final de un proyecto acabado, sino un parada para mirar atrás reflexionar sobre lo aprendido y continuar hacia delante.

Dra. Beatriz Lara
Barcelona, mayo 2014

ÍNDICE

1. RESUMEN	13
1.1 Resumen	13
1.2 Summary	14
1.3 Resum	15
2. INTRODUCCIÓN	17
2.1 Descripción de la proteína: familia, estructura, función, polimorfismos y nomenclatura	17
2.2 Genética: transcripción normal y principales alteraciones genéticas y su correlación con los diferentes polimorfismos	24
2.3 Fisopatología: hipótesis sobre el desarrollo de enfisema	25
2.4 Epidemiología	26
2.5 Conocimiento actual sobre la historia natural del enfisema en el déficit grave de alfa-1 antitripsina	26
2.6 El tratamiento sustitutivo y su impacto en la evolución de la enfermedad	30
2.7 Los registros de pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina	32
3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS	35
3.1 Justificación del estudio	35
3.2 Objetivo principal y secundarios	35
4. PACIENTES Y MÉTODO	37
4.1 Población de estudio	37
4.2 Método	37

5. RESULTADOS	43
5.1 Evaluación de la calidad de los datos recogidos en el REDAAT y representatividad de la muestra	43
5.2 Descripción de la población de estudio	48
5.3 Evaluación de la utilización de tratamiento sustitutivo y las características de los pacientes tratados	59
5.4 Evolución funcional de la población de estudio	60
5.5 Mortalidad	63
5.6 Descripción las características específicas y factores diferenciadores de las cohortes de pacientes incluidas en el REDAAT y Alpha-1 Internacional Registry	65
6. DISCUSIÓN	69
6.1 Evaluación de la calidad de los datos recogidos en el REDAAT y representatividad de la muestra	69
6.2 Calidad de los datos recogidos	70
6.3 Descripción de la población de estudio	71
6.4 Evaluación de la utilización de tratamiento sustitutivo y características de los pacientes tratados	74
6.5 Evolución funcional	74
6.6 Mortalidad	75
6.7 Comparación de los datos del REDAAT y los de Alpha-1 Internacional Registry	75
7. CONCLUSIONES	77
8. BIBLIOGRAFÍA	79
9. ANEXOS	93
9.1 Anexo 1: Listado de médicos registradores	93
9.2 Anexo 2: Publicaciones de la doctoranda vinculadas con la línea de investigación en déficit de alfa-1 antitripsina	96

1. RESUMEN

1.1 RESUMEN

Introducción:

La alfa-1 antitripsina (AAT) es una proteína con capacidad antiproteasa cuyo principal órgano diana es el pulmón. Las variantes proteicas deficitarias más frecuentes son las denominadas Z y S que presentan tendencia a formar polímeros hepáticos por lo que su concentración plasmática es muy pequeña. En el déficit de AAT la ausencia de la proteína en el pulmón predispone al desarrollo de enfisema.

En España, según los estudios de prevalencia, se esperarían unos 160.000 individuos con déficit de AAT moderado o grave.

En los individuos con déficit grave los factores que se han relacionado con la pérdida de función pulmonar son la exposición acumulada al tabaco y otros tóxicos inhalados, las infecciones respiratorias y la hiperreactividad bronquial y se ha identificado el FEV₁ como el predictor más importante de mortalidad.

Objetivos principales:

1. Analizar las características demográficas, genéticas, clínicas y funcionales de pacientes incluidos en el Registro Español de Pacientes con Déficit de alfa-1 antitripsina (REDAAT).
2. Conocer la historia natural de la enfermedad, especialmente los predictores de mortalidad.
3. Comparar la cohorte española con la población de pacientes del Registro Internacional (AIR).
4. Evaluar el registro como herramienta para la recogida sistemática de datos en condiciones de práctica clínica real.

Pacientes y método:

La población de estudio se compone de los individuos incluidos en la base de datos del REDAAT alojada en la web: www.redaat.es.

Resultados:

La población estudiada está formada por 511 individuos que representan el 0,1% del total de afectados esperados y cerca del 15% de los EPOC con déficit grave de AAT.

La población adulta se distribuye en: 348 Pi*ZZ (74,2%), 100 Pi*SZ (21,3%) y 21 portadores de variantes raras (4,5%).

Estos pacientes han sido registrados por 124 médicos de 103 centros sanitarios.

La media de casos registrados por médico es de 4 (DE: 8). La mediana de seguimientos por paciente es de 2 registros de seguimiento (RIC: 1.4) y la mediana de tiempo de seguimiento es de 36 meses (RIC: 12-84).

Un total de 364 (81%) individuos presentaba enfermedad pulmonar. En la población Pi*ZZ un total de 112 (32,2%) pacientes tenían el diagnóstico de bronquiectasias. El antecedente de neumonía estaba presente en 95 (27,3%) de los registros. Un total de 158 (45,4%) pacientes habían recibido tratamiento sustitutivo.

La caída media anual de FEV₁ fue de -23ml/año. La edad media de los fallecidos fue de 59 años (DE:10).

El tiempo medio de supervivencia tras la inclusión en el registro fue de 104,8 meses (DE:4,17).

El análisis multivariado de mortalidad muestra que el FEV₁ basal, la edad y el antecedente de neumonía son las variables relacionadas con mortalidad.

Conclusiones:

El REDAAT es una herramienta útil para recoger información sobre los pacientes afectados por DAAT.

Los pacientes incluidos presentan en su mayoría por enfermedad pulmonar. Nuestros datos apoyan que la edad y el FEV₁ bajo son predictores de mortalidad al igual que el antecedente de neumonía.

Existen diferencias en las características entre los países integrantes de AIR.

1.2 SUMMARY

Background:

The alpha-1 antitrypsin (AAT) is a protein with antiprotease activity mainly in the lung tissue. The most prevalent deficient variants are named Z and S. Both polymerise easily inside the liver cells and their serum levels are reduced defining the deficiency. The lack of protein is a predisponent factor for the development of emphysema.

In Spain, based on prevalence published studies, 160,000 individuals are expected to have a moderate to severe AAT deficiency.

Factor related with lung function impairment are: tobacco compsumption and other inhaled polutants, infections and bronchial hiperrresponsiveness and the FEV₁ has been identified as the major predictor of mortality.

Objectives:

To analyse the characteristics and natural history of patients included at the Spanish Registry of Patients with alpha-1 antitrypsin deficiency (REDAAT).

To evaluate the registry as a tool for collecting data under real clinical practise conditions.

Patients and methods:

The study population included the individuals registered in the REDAAT's database www.redaat.es.

Results:

The study population included 511 individuals who represent the 0.1% of the total expected cases and the 15% of COPD and AAT deficiency patients.

The adult population phenotypes distribution is: 348 Pi*ZZ (74.2%), 100 Pi*SZ (21.3%) and 21 carriers of rare variants (4.5%).

These patients were registered by 124 physicians from 103 centers.

The mean number of cases per physician was 4 (SD:8). The mean number of follow-up data per patients was 2 (RIC:1.4) and the mean follow-up was 36 months (RIC:12-84).

A total of 364 (81%) individuals were affected of lung disease. Within the Pi*ZZ group, 112 (32.2%) patients had been also diagnosed with bronchiectasis. Pneumonia had been present in 95 (27.3%) of registered cases. A total number of 158 (45.4%) patients had been administered replacement therapy.

The mean FEV₁ decline was -23ml/year. The mean age of death was 59 years (DE:10). The mean survival after registration was 104.8 months (SD:4.17).

The mortality multivariant analysis showed that baseline FEV₁, age and pneumonia were the variables directly related with mortality.

Conclusions:

The REDAAT is a useful tool for collecting information about AATD patients.

Included patients are mainly affected from lung disease. Our data suggested that age, FEV₁ and pneumonia were mortality predictors.

We found differences among REDAAT and AIR patients.

1.3 RESUM

Introducció:

L'alfa-1 antitripsina (AAT) és una proteïna amb capacitat antiproteasa i el seu principal organ diana és el pulmó. Les variants proteïques deficitàries més freqüents són anomenades Z i S i presenten tendència a polimeritzar al fetge i degut a això la concentració plasmàtica és molt baixa. En la deficiència d' AAT la absència de proteïna al pulmó predisposa al desenvolupament d'emfisema.

A Espanya, tal i com mostren els estudis de prevalença, haurien d'haver-hi uns 160.000 individus amb deficiència d' AAT moderada o greu.

Els factors que s'han relacionat amb la pèrdua de funció pulmonar en els individus amb deficiència greu han estat: exposició acumulada al tabac i altres tòxics inhalats, infeccions respiratòries i hiperreactivitat bronquial i s'ha identificat el FEV₁ com predictor més important de mortalitat.

Objetius principals:

Analitzar les característiques i la història natural dels pacients inclosos al Registro Español de Pacientes con Déficit de alfa-1 antitripsina (REDAAT).

Evaluar el registre com eina per a la recollida sistemàtica de dades en condicions de pràctica clínica real.

Pacients i mètode:

La població d'estudi es compon dels individus inclosos a la base de dades del REDAAT ubicada a la web www.redaat.es.

Resultats:

La població estudiada està formada per 511 individus que representen el 0,1% del total d'afectats esperats i a prop del 15% dels malalts amb MPOC i deficiència d'AAT.

La població adulta es distribueix en: 348 Pi*ZZ (74,2%), 100 Pi*SZ (21,3%) i 21 portadors de variants rares (4,5%).

Aquests malalts van estar registrats per 124 metges de 103 centres sanitaris.

La mitjana de casos registrats per metge va ser de 4 (DE:8). La mitjana de seguiments per pacient va ser de 2 (RIC:1.4) i la mitjana de seguiments va ser de 36 mesos (RIC:12-84).

Un total de 364 (81%) individus presentava malaltia pulmonar. En la població Pi*ZZ un total de 112 (32,2%) pacients tenien el diagnòstic de bronquiectasis. L'antecedent de pneumònia va estar present en 95 (27,3%) dels registres. Un total de 158 (45,4%) pacients van rebre tractament substitutiu.

La caiguda mitjana anual de FEV₁ va ser de -23ml/any. La edat mitja de mort va ser de 59 anys (DE:10).

El temps mitjà de supervivència va ser de 104,8 mesos (DE:4,17).

L'anàlisi multivariat de mortalitat ha mostrat que el FEV₁ basal, la edat i l'antecedent de pneumònia són les variables relacionades amb mortalitat.

Conclusions:

El REDAAT és una eina útil per recollir informació sobre els pacients afectats per DAAT.

Els pacients inclosos estan afectats en su major part per malaltia pulmonar.

Les nostres dades indiquen que la edat, el FEV₁ i la pneumònia són predictors de mortalitat.

Existeixen diferències en les característiques dels malalts inclosos al REDAAT i a AIR.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 DESCRIPCIÓN DE LA PROTEÍNA: ESTRUCTURA, FUNCIÓN, VARIANTES PROTEICAS Y NOMENCLATURA

2.1.1 Estructura

La alfa-1 antitripsina (AAT) es una glicoproteína compuesta por una unidad de 418 aminoácidos en su forma inmadura. Una vez secretada tras ser depurada en el aparato de Golgi, en su forma madura tiene 394 aminoácidos, por la eliminación de un péptido de señalización de 24 aminoácidos. Unida mediante residuos de asparagina a 3 cadenas de carbohidratos, esta composición adquiere una estructura tridimensional formada por 9 hélices α (A-I), 15 láminas β (A1-5, B1-B6, C1-4) y una zona móvil que contiene el sitio activo (Met³⁵⁸ Serina³⁵⁹) en posición expuesta para su unión irreversible a las serín proteasas.¹

Esta estructura se presta a que cambios mínimos, incluso en un único aminoácido, puedan provocar alteraciones conformacionales que varíen su actividad biológica inactivando la proteína por mecanismos diversos.

La proteína en condiciones normales puede encontrarse en estado:

- “ δ ” (latente), el sitio activo está descendido con respecto a su posición habitual de manera que no está expuesto para interactuar con la proteasa.
- “S” (stressed) cuando presenta una conformación normal con el sitio activo expuesto para interactuar con la proteasa.
- “R” (relaxed) en el que el bucle del sitio activo ha quedado roto por la proteasa, cambia su estructura y queda unido a la misma. El mecanismo de inhibición consiste en la inserción de la tríada catalítica de la proteasa (His⁴¹-Ser¹⁷³-Asp⁸⁸) en el sitio activo de la AAT (Met³⁵⁸-Ser³⁵⁹). Esto ocasiona un cambio en la conformación de la AAT y la creación de un complejo covalente proteasa-anti-proteasa irreversible e inactivo que es destruido en los macrófagos.² Su producción tiene lugar en hepatocitos (80%) y en mucha menor proporción en monocitos, macrófagos, células pancreáticas, alveolares pulmonares, endoteliales y enterocitos.³

Pertenece a una superfamilia, las serpinas (Serine Protease Inhibitor: serpin) cuyo nombre indica su principal función biológica y que se subdivide en 16 familias. En la especie humana hay más de 35 ser-

pinas pertenecientes a las 9 primeras familias. El resto está ampliamente distribuido tanto en animales como en plantas y microorganismos. Algunas de las más conocidas en clínica, además de la alfa-1 antitripsina o serpina A1, son: antitrombina o serpina C1, inhibidor del activador del plasminógeno o serpina E2, inhibidor del complemento C1 o serpina G1.⁴

2.1.2 Función

Es una proteína muy abundante en la sangre, donde alcanza concentraciones de 1-2 g/L y tiene una vida media de hasta 5 días. Además impregna todos los tejidos y fluidos corporales, destacando por su importancia clínica su presencia en el espacio alveolar donde alcanza concentraciones de 0,1-0,3 g/L. Estas concentraciones pueden multiplicarse de manera significativa (2-11 veces), especialmente a expensas de los hepatocitos que pueden expresar hasta 200 veces más ARNm que otras células, porque se comporta como un reactante de fase aguda. Su síntesis aumenta por estímulos diversos, destacando entre ellos el efecto inductor de citocinas y endotoxinas liberadas por microorganismos y células de los tejidos inflamados e infectados.³

Proporciona al organismo más del 90% de toda su capacidad antiproteasa mediante la inhibición de la elastasa del neutrófilo y otras serin proteasas (proteínasa-3, catepsina G, triptasa, plasmina, activador del plasminógeno, etc...) lo que contribuye a controlar la intensidad de la inflamación localmente. Se ha sugerido que su efecto inhibitorio de la matriptasa podría modular el transporte de sodio y favorecer el aclaramiento mucociliar. Se comporta además como un poderoso antioxidante que protege a los tejidos del daño oxidativo. Inhibe la caspasa-3 y con ello modula la apoptosis en células diversas como neutrófilos y neumocitos. Posee significativas capacidades antimicrobianas, inhibiendo la replicación e infectividad de algunos virus, bacterias y protozoos. Cabe mencionar además su capacidad bacteriostática frente a algunos patógenos respiratorios destacados como *Moraxella catarrhalis* o *Pseudomonas aeruginosa*. Estimula la reparación del tejido conectivo dañado por la inflamación mediante la modulación de citocinas.⁵ Este efecto sobre las citocinas consiste en inhibir la expresión de algunas proinflamatorias (IL-1,6,8) sin alterar o facilitando la expresión de algunas antiinflamatorias (IL-10).⁶

2.1.3 Variantes proteicas y su nomenclatura

Se han descrito múltiples variantes de la AAT en función de su patrón de migración característico, inicialmente en el gel de almidón y pH ácido de la electroforesis clásica y actualmente, en los geles ultrafinos de poliacrilamida o agarosa del isoelectroenfoque actual (IEF).

Usando este sistema, se tomó como referencia la variante normal y más frecuente que se denominó PiM (protease inhibitor medium) por observarse en la región central de los geles y se denominaron con las letras A-L a las variantes de migración rápida y anódica y N-Z a las más lentas y catódicas. Posteriormente, ha sido necesario desdoblar algunas letras con subíndices numéricos para diferenciar sus variantes (M₁₋₅).⁷

La variante proteica denominada M es la normal, presente en el más del 95% de la población de origen caucásico.

La variante deficitaria más frecuente es la Z, producto de la sustitución del triplete AAG (adenina-adenina-guanina) por el GAG (guanina-adenina-guanina) en el exon V, que ocasiona la traducción de una lisina en lugar de ácido glutámico en la posición 342. Este cambio resulta fundamental para la función ya que afecta a la inserción del sitio activo y este hecho altera la estructura dando lugar a una proteína inestable denominada metaestable (M*) con tendencia a unirse a otras proteínas mediante el sitio activo formando polímeros estables hasta en el 85-90% de las moléculas. Estos polímeros son degradados en la célula o convertidos en cuerpos de inclusión y almacenados. Los diferentes mecanismos celulares para

19 eliminarlos pueden conducir al daño hepático.⁸ Al ser detectada como anormal es retenida en el retículo endoplásmico rugoso dentro de la célula, y la mayor parte no llega al torrente sanguíneo por lo que la concentración plasmática de AAT es muy pequeña. Además al afectarse el sitio activo, la cantidad que llega a la sangre tiene una actividad biológica reducida en un 80%.^{9,10}

La siguiente variante deficitaria en frecuencia es la S. Esta variante se caracteriza por un cambio del triplete guanina-adenosina-adenosina por guanina-timina-adenosina en el exon III provocando una transcripción de valina en lugar de ácido glutámico, en posición 264. Esta posición está alejada del sitio activo que, en esta variante es normal. Sin embargo, este cambio resulta en una alteración estructural que facilita también su polimerización (formando dímeros y polímeros) con otras proteínas, aproximadamente en el 60% de las moléculas.

La menor tendencia de la proteína S a formar polímeros facilita su rápida degradación intracelular con lo que, el riesgo de hepatopatía es mucho menor e incluso inexistente si no se combina con la variante Z. Las moléculas que escapan a la degradación intracelular y alcanzan la circulación tienen una función conservada aunque preservan su capacidad de formar polímeros.¹¹⁻¹³ En la tabla 1 se describen el resto de variantes y su base molecular.¹⁴⁻⁵⁷

Tabla 1. Descripción de las características de las principales variantes raras.

Variante proteica (Pi)	Alelo (Pi)	Base molecular	Concentraciones séricas en homocigosis #	Repercusión clínica	Referencias
M	M1 M2 M3 M4 M5	Variante normal	110-220mg/dL 20-38microM 150-350 mg/dL	Variante normal, sin repercusión clínica	Fagerhol MK. 1968 Cox DW. 1978
S	S	Exon III. Sustitución GAA Glu ²⁶⁴ por GTA Lys ²⁶⁴ Conformación M* forma dímeros (no afecta al sitio activo)	70-105 13-20 100-200	No asociada a patología en homocigosis Riesgo moderado de enfisema en combinación con otras variantes deficitarias	Fagerhol MK. 1968 Cox DW.1978 Long GL et al.1984
Z	Z	Exón V. Sustitución GAG Glu ³⁴² por AAG Lys ³⁴² Conformación M* forma polímeros, degradación intracelular	10-40 2-8 20-45	Riesgo elevado de enfisema en homocigotos y en combinación con otras variantes deficitarias Riesgo de hepatopatía por acúmulo de polímeros	Fagerhol MK. 1968 Cox DW. 1978
E _{Tokyo}	E _{Tokyo}	Lys(335)(AAG)--> Glu(GAG)] relacionado con la variante M1 (Val 213)	No establecido	No está establecido	Yuasa I et al 2001 Zorzetto M et al 2008
I	I	Sustitución Arg ³⁹ Cys Formación de heteropolímeros	No establecido	No está establecido el riesgo de enfermedad, se asume riesgo elevado en homocigotos y heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes	Mahadeva R et al 1999 Ferrarotti I et al. 2005 Zorzetto M et al 2008 Rodríguez-Frías F et al 2012

Variante proteica (Pi)	Alelo (Pi)	Base molecular	Concentraciones séricas en homocigosis #	Repercusión clínica	Referencias
F	F	Arg ²³³ Cys Inhibición defectuosa de la elastasa neutrofílica	No establecido	No está establecido el riesgo de enfermedad, se asume riesgo elevado en homocigotos y heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes	Fagerhol MK. 1968
King's	King's	Hisp ³³⁴ Asp. Denominada "shutter domain mutant" Formación de polímeros	No establecido	Riesgo de ictericia neonatal. Se asume riesgo elevado en homocigotos y heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes	Miranda E et al. 2012
M _{Heerlen}	M _{Heerlen}	Exon II Pro ³⁶⁹ Leu Formación polímeros	No establecido	No está establecido el riesgo de enfermedad, se asume riesgo elevado en homocigotos y heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes	Poller W et al. 1999 Ferrarotti I et al. 2005
M _{Malton} M _{Cagliari}	M _{Malton}	Delección Phe ⁵² en la variante M2 Formación de polímeros	Rango similar a Z	Riesgo elevado de enfisema en homocigotos y en combinación con otras variantes deficitarias Riesgo de hepatopatía por acúmulo de polímeros	Fraizer GC et al. 1989 Ferrarotti I et al. 2005 Rodríguez-Frías F et al 2012
M _{Mineral Springs}	M _{Mineral Springs}	Gly ⁶⁷ Glu. Síntesis postraslacional alterada. No formación de polímeros	Rango similar a Z	Riesgo elevado de enfisema en homocigotos	Curial DT et al. 1990
M _{Nichinan}	M _{Nichinan}	Δ ⁵² Phe+Gly ¹⁴⁸ Arg. Formación de polímeros	Rango similar a Z	Riesgo elevado de enfisema en homocigotos y en combinación con otras variantes deficitarias Riesgo de hepatopatía por acúmulo de polímeros	Matsunaga E et al. 2011
M _{Palermo}	M _{Palermo}	Δ ⁵¹ Phe.	Inferior al 20%	Riesgo elevado de enfisema en homocigotos y en combinación con otras variantes deficitarias	Faber JP et al. 1994
M _{Procida}	M _{Procida}	Leu ⁴¹ Pro Conformación inestable: degradación intracelular y actividad catalítica reducida	Inferior al 20%	Riesgo elevado de enfisema en homocigotos y en combinación con otras variantes deficitarias	Takahashi H et al. 1988 Ferrarotti I et al. 2005
M _{Vall d'Hebron} M _{Wurtzburg}	M _{Vall d'Hebron}	Pro ³⁶⁹ Ser Retención en Retículo endoplásmico	Reducción del 50% en heterocigotos	No está establecido el riesgo de enfermedad, se asume riesgo elevado en homocigotos y heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes	Jardi R et al. 2000 Poller W et al. 1999 Zorzetto M et al. 2008 Desden S et al. 2009

Variante proteica (Pi)	Alelo (Pi)	Base molecular	Concentraciones séricas en homocigosis #	Repercusión clínica	Referencias
M _{Varallo}	M _{Varallo}	Δ^{41-51} .Sustitución por una secuencia de 22pb con formación de un codon de stop en 70-71	Reducción del 50% en heterocigotos PI*M _{Varallo}	No está establecido el riesgo de enfermedad, se asume riesgo elevado en homocigotos y heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes	Coni P et al. 2003 Ferrarotti I et al. 2005
N _{Nagato}	N _{Nagato}	Leu ²⁷⁶ CTG-Pro CCG (M2)	No establecido	No establecido	Yuasa et al. 2001
Nulo	P _{Lowell} QO _{Cardiff} P _{Duarte}	Asp ²⁵⁶ Val (M1) Asp ²⁵⁶ Val (M1) Asp ²⁵⁶ Val (M4)	Reducción del 50% en heterocigotos PI*M _{Lowell}	No está establecido el riesgo de enfermedad, se asume riesgo elevado en homocigotos y heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes	Faber JP et al. 1989 Graham A et al. 1989 Hildesheim J et al. 1993
Nula	QO _{Bellingham}	Exon III. Lys ²¹⁷ Formación de un codon de stop. ARNm indetectable	Inferior al 20%	Se asume riesgo elevado en homocigotos y heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes	Satoh et al. 1988 Rodríguez-Frias F et al. 2012
Nula	QO _{Bolton}	Exon V. Δ 1bpPro ³⁶² . Formación de un codon de stop (373). Degradación intracelular	Inferior al 20%	Se asume riesgo elevado en homocigotos y heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes	Fraizer et al. 1989
Nula	QO _{Bonny Blue}	Intron II. Delección Δ G en posición #1 (splice acceptor) RNAm indetectable	Inferior al 20%	Se asume riesgo elevado en homocigotos y heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes	Lee and Brantly. 2000
Nula	QO _{Cairo}	Exon III. Lys ²⁵⁹ Formación de un codon de stop. Degradación intracelular	Inferior al 20%	Elevado riesgo de enfisema en homocigotos. Se assume elevado riesgo de enfisema en heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes	Zorzetto et al. 2005.
Nula	QO _{Clayton}	Exon V. Pro ³⁶² insC . Formación de un codon de stop (376). Degradación intracelular	Inferior al 20%	Elevado riesgo de enfisema en homocigotos. Se asume elevado riesgo de enfisema en heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes	Brantly et al.1997 Ferrarotti I et al. 2005 Rodríguez-Frias F et al. 2012 Miyahara et al. 2001
Nula	QO _{Devon} QO _{Newport}	Exon II. Gly ¹¹⁵ Ser+Glu ³⁴² Ser. Degradación intracelular	Inferior al 20%	Elevado riesgo de enfisema y hepatopatía en heterocigotos compuestos con Z. Se desconoce el riesgo de enfermedad en ausencia del alelo Z	Graham et al. 1990
Nula	QO _{Granite Falls}	Exon II. Δ 1bpTyr ¹⁶⁰ . Formación de un codon de stop. ARNm indetectable.	Inferior al 20%	Severe emphysema reported in an American black family Z compound heterozygote	Nukiwa et al. 1987

Variante proteica (Pi)	Alelo (Pi)	Base molecular	Concentraciones séricas en homocigosis #	Repercusión clínica	Referencias
Nula	QO _{Hong Kong}	Exon IV. Δ2bpLeu ³¹⁸ . Formación de un codon de stop (334). Degradación intracelular	Inferior al 20%	Elevado riesgo de enfisema en heterocigotos compuestos con Z	Sifers RN et al. 1988
Nula	QO _{Isola di Procida}	Exon II-V. Δ17 Kb inc. exons II -V. ARNm no detectable	Inferior al 20%	Elevado riesgo de enfisema en heterocigotos compuestos con otra variante deficiente	Takahashi et al. 1990
Nula	QO _{Lisbon}	Exon II. Tir ⁶⁸ Ile. Degradación intracelular	Inferior al 20% Reducción del 50% en PI*M_QO _{Lisbon}	Elevado riesgo de enfisema en homocigotos. Se asume elevado riesgo de enfisema en heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes.	Faber et al. 1994 Poller W et al. 1999
Nula	QO _{Ludwigshafen}	Exon II. Ile ⁹² Asn. Degradación intracelular	Inferior al 20%	Se asume elevado riesgo de enfisema en heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes.	Frazier et al. 1990
Nula	QO _{Madrid}	Exon 1C. Duplicación de timina en posición +2 (splice site donor). ARNm indetectable.	Inferior al 20%	Elevado riesgo de enfisema en homocigotos. Se asume elevado riesgo de enfisema en heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes.	Lara et al. 2014
Nula	QO _{Mattawa} (M1) QO _{Ouren} (M3)	Exon V. Leu ³⁵³ Phe. Formación de codon de stop (376) en M1 o M3. Degradación intracelular.	Inferior al 20%	Se asume elevado riesgo de enfisema en homocigotos y en heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes.	Curial et al. 1989. Seixas et al.2002. Vaz et al. 2012 Lara et al. 2013
Nula	QO _{Milano}	Exon III. Delección de 17 bp (AAA CTA CAG CAC CTG GA), Proteina fragmentada y carente de sitio activo.	Inferior al 20%	Hepatopatía en heterocigoto PI*M_QO _{Milano}	Rametta et al. 2013
Nula	QO _{New Hope}	Exon IV, V. Gly 320 GGG → Glu GAG/Glu 342 GAG → Lys AAG	Inferior al 20%	Se asume elevado riesgo de enfisema en homocigotos y en heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes.	Lee et al. 2002
Nula	QO _{Porto}	Ausencia de “normal splice” del exon IA al exon II. Proteina fragmentada. Degradación intracelular	Inferior al 20%	Elevado riesgo de enfisema en homocigotos. Se asume elevado riesgo de enfisema en heterocigotos con otras variantes deficientes	Seixas et al.2002 Lara et al. 2014
Nula	QO _{Riedenburg}	Delección completa del gen	Inferior al 20%	Elevado riesgo de enfisema en homocigotos. Se asume elevado riesgo de enfisema en heterocigotos con otras variantes deficientes.	Poller et al. 1991

Variante proteica (Pi)	Alelo (Pi)	Base molecular	Concentraciones séricas en homocigosis #	Repercusión clínica	Referencias
Nula	QO _{Saarbueken}	Exon V. 1158dupC. Formación de codon de stop (376). Proteína fragmentada. Degradación intracelular.	Inferior al 20% Reducción del 50% en PI* M_QO _{Saarbueken}	Elevado riesgo de enfisema en homocigotos. Se asume elevado riesgo de enfisema en heterocigotos con otras variantes deficientes.	Faber et al. 1994
Nula	QO _{Sest}	Exon II. Thr ¹⁰² delA, formación de una señal de stop TGA en el codon 112	Inferior al 20%	Elevado riesgo de enfisema en homocigotos. Se asume elevado riesgo de enfisema en heterocigotos con otras variantes deficientes.	Prins et al. 2008
Nula	QO _{Trastevere}	Exon III. Try ¹⁹⁴ . Formación de codon de stop. Proteína fragmentada. Degradación intracelular.	Inferior al 20%	Se asume elevado riesgo de enfisema en heterocigotos compuestos.	Lee et al. 1998
Nula	QO _{West}	Intron II. G→T position #1 splice donor substitution. ΔGly ¹⁶⁴ - Lys ¹⁹¹ . RNAm aberrante. Degradación intracelular.	Inferior al 20%	Se asume elevado riesgo de enfisema en heterocigotos compuestos.	Laubach et al. 1993
Nula	Y _{Barcelona}	Asp ²⁵⁶ Val-Pro ³⁹¹ His	Inferior al 20%	Elevado riesgo de enfisema en homocigotos y heterocigotos compuestos con otras variantes deficientes	Jardi R et al.1998
P _{Yonago} P _{Brescia}	P _{Yonago} P _{Brescia}	Asp ¹⁹ (GTA)-ALA (GCT) (M1)	No establecido	No establecido	Yuasa et al. 2001 Ferrarotti et al 2005
Pittsburg	Pittsburg	Met ³⁵⁸ Arg Antitrombina 3 disfuncional	Niveles normales	Hemorragia mayor	Owen MC et al. 1983
S _{Iiyama}		Ser ⁵³ Phe Formación de polímeros y degradación intracelular	Inferior al 20%	Riesgo elevado de enfisema en homocigotos y en combinación con otras variantes deficitarias Riesgo de hepatopatía por acúmulo de polímeros	Yuasa I et al. 1993 Miyahara et al. 2001
W _{Bethesda}	W _{Bethesda}	Ala ³³⁶ Thr Formación de polímeros y degradación intracelular	Reducción del 50%	Riesgo elevado de enfisema en homocigotos y en combinación con otras variantes deficitarias Riesgo de hepatopatía por acúmulo de polímeros	Holmes MD et al. 1990
Z _{Sauburg} Z _{Tun}	Z _{Sauburg} Z _{Tun}	Glu ³⁴² Lys (M2) Formación de polímeros y degradación intracelular	Inferior al 20%	Riesgo elevado de enfisema en homocigotos y en combinación con otras variantes deficitarias Riesgo de hepatopatía por acúmulo de polímeros	Weidinger S et al. 1985

Variante proteica (Pi)	Alelo (Pi)	Base molecular	Concentraciones séricas en homocigosis #	Repercusión clínica	Referencias
Z _{Wrexham}	Z _{Wrexham}	Ser- ¹⁹ + Glu ³⁴² Lys	Inferior al 20%	Riesgo desconocido de la alteración Ser-19 por separado. Riesgo elevado de enfisema en Z ₂ Z _{Wrexham}	Graham A et al. 1990

(#) Resultados expresados en función de la técnica empleada: nefelometría (mg/dL y microM) e inmunodifusión radial (mg/dL)

2.2 GENÉTICA: TRANSCRIPCIÓN NORMAL Y PRINCIPALES ALTERACIONES GENÉTICAS

2.2.1 Transcripción normal

El gen de la SERPINA 1 se encuentra ubicado en el extremo distal del cromosoma 14, en la posición q31-32.3, próximo a otros que expresan moléculas de la misma familia como el inhibidor de la proteína C o la alfa-1 antitripsina. En la clasificación OMIM tiene el código: 613490 (locus MIM número 107400) (Fuente:www.omim.org).

Consta de 7 exones (IA,IB,IC,II,III,IV,V) y 6 intrones intercalados. Cada exón tiene importancia para la codificación de diferentes partes de la proteína: el IC es el que inicia la transcripción en hepatocitos por lo que, su correcto funcionamiento es fundamental dado que es la principal célula productora; los IA y IB son importantes en la producción en monocitos-macrófagos; el V contiene la secuencia codificante del sitio activo por lo que las mutaciones en esta localización pueden afectar a la funcionalidad de la proteína final.^{11,13}

2.2.2 Principales alteraciones genéticas y su correlación con los diferentes polimorfismos

El desarrollo de las técnicas de amplificación y secuenciación de ADN (reacción en cadena de la polimerasa o PCR) permitieron correlacionar cada variante proteica con su secuencia específica (variante alélica) y definir con precisión el genotipo de cada individuo. Para facilitar su clasificación se mantuvo el término “proteína inhibitor” aunque con mayúsculas (PI) para diferenciarlo de la variante proteica. Además, la secuenciación completa del gen permitió aclarar los denominados casos “nulos”, aquellos en los que las concentraciones en sangre son prácticamente inexistentes y no se detecta ningún patrón proteico por IEF.^{12,13}

Estas variantes nulas se producen por mutaciones diversas pero que ocasionan un defecto tan grave en la generación del transcrito de ARNm que no se puede concluir el ensamblaje de la proteína que no llega salir de la célula productora. Uno grupo de estas variantes presentan una mutación en la zona de “splicing” al final del exón IC impidiendo la generación del transcrito precozmente y por tanto, la codificación posterior de la proteína en los hepatocitos.¹⁴ En la tabla 1 se muestran las principales variantes descritas.¹⁴⁻⁵⁷

El gen de la AAT consta de dos alelos heredados uno de cada progenitor mediante un patrón de herencia mendeliana simple, autosómica codominante de manera que cada alelo contribuye en un 50% a la producción de proteína y por tanto, a las concentraciones finales en sangre y tejidos.

Sin embargo, el DAAT no implica necesariamente el desarrollo de enfermedad sino que supone una susceptibilidad del portador ante estímulos externos y será la combinación de ambos efectos la que ocasione la manifestación clínica de la patología.

2.3 FISOPATOLOGÍA: HIPOTÉISIS SOBRE EL DESARROLLO DE ENFISEMA Y HEPATOPATÍA

Las serpinopatías como el DAAT, pueden ocasionar daño tisular por dos mecanismos. Por un lado, las mutaciones que ocasionan variantes proteicas con cambios conformacionales que facilitan su polimerización, inducen el acúmulo de estos polímeros en la célula productora (principalmente el hepatocito) para su degradación. Este proceso puede llevar a activar diferentes mecanismos de estrés celular e incluso de apoptosis.⁵⁸ Éste es el origen de la hepatopatía asociada principalmente a los individuos homocigotos Z, SZ y algunas variantes raras (Malton, Duarte, S Iyama).

El segundo mecanismo es la ausencia de la proteína en el órgano diana y por tanto, se desencadenan una serie de alteraciones ocasionadas por la falta de actividad antiproteasa. Ésta ha sido, tradicionalmente, la principal hipótesis sobre el desarrollo de enfisema en los pacientes con déficit grave. En el pulmón, la principal proteasa es la elastasa del neutrófilo, proteinasa ubicada en los lisosomas o gránulos azurófilos.⁵⁹ Se libera para facilitar la eliminación de los productos de degradación tisular que se originan en los focos inflamatorios ocasionados en reacción a tóxicos, infecciones u otros procesos.^{60,61} De forma fisiológica, la actividad elastasa se controla mediante su inactivación por las antiproteasas, fundamentalmente la AAT mediante su unión irreversible a la elastasa. Cuando no está adecuadamente contrarrestada, por la carencia de AAT, se vuelve perjudicial porque degrada la matriz extracelular y proteínas relacionadas con la respuesta inmune e incluso proteínas del surfactante pulmonar y con ello, induce el desarrollo de enfisema.^{3,61,62} Además de este efecto y aunque con un impacto mucho menor, se ha sugerido que los polímeros Z que alcanzan el tejido pulmonar podrían amplificar esta situación debido a su potencial efecto proinflamatorio y quimiotáctico para los neutrófilos.⁶³ También hay que destacar que la actividad antielastasa de la AAT se reduce drásticamente (hasta 2.000 veces) en presencia de oxidantes como el tabaco, porque alteran el sitio activo.⁶⁴

A estos efectos directamente relacionados con la capacidad de la AAT para inhibir la elastasa, habría que añadir que se ha postulado que en una reacción inflamatoria intensa los mecanismos de reparación de las fibras de elastina podrían quedar desbordados por el efecto masivo de las elastasas y contribuir al daño tisular.⁶⁵

La intensidad de estos fenómenos, depende de la gravedad del déficit que a su vez está directamente relacionada con el genotipo del individuo, de manera que se considera que el riesgo de enfisema es muy elevado para los homocigotos de variantes nulas, elevado para los homocigotos ZZ o heterocigotos combinados con variantes deficientes, moderado para los Pi³SZ si se suma la exposición al tabaco, y leve o inexistente en las combinaciones de los alelos Z y S con la variante normal M. Esto es debido a que una minoría de Pi³SZ, los Pi³ZZ y los portadores de variantes nulas presentan concentraciones séricas inferiores a 50mg/dL o 35% del valor considerado normal, que es el límite considerado como protector.^{66,67} Sin embargo, es un hecho que la presentación clínica no es homogénea y los mecanismos por los que algunos individuos PI³ZZ e incluso PI³SZ desarrollan enfisema y otros no, con iguales factores predisponentes no están aclarados, por lo que existen otros factores implicados, más allá del desequilibrio proteasa-antiproteasa.

Esta variabilidad clínica se ha relacionado con la coexistencia de otras alteraciones genéticas, sin entidad suficiente para desencadenar enfisema por sí solas, pero que potenciarían el efecto de la falta de AAT.^{68,69} En conclusión, la deficiencia grave de AAT es una alteración monogénica compleja, que predispone al desarrollo de patologías cuando concurre en una misma persona, junto a otros factores exógenos favorecedores y/o otros genes modificadores y su gravedad dependerá de la combinación de variantes alélicas heredadas.⁷⁰

El déficit grave de AAT (código CIE-10 E88.0) es una condición rara según la definición aceptada por la Unión Europea (prevalencia inferior a 5 casos por 10.000 habitantes). Sin embargo, su prevalencia no es homogénea sino que varía en función del grupo étnico y variante alélica estudiados. Se considera que el origen de la mutación Z se sitúa en el noreste europeo hace aproximadamente 2.000 años, y tradicionalmente se ha justificado su extensión en base a los flujos migratorios desde el norte de Europa hacia el sur y otras zonas del planeta.⁷¹ Así mismo, el origen de la variante S se atribuye al noroeste de la Península Ibérica (Galicia y norte de Portugal).⁷² Se ha calculado una antigüedad de esta mutación de entre 10.000 y 15.000 años (450–300 generaciones).⁷³

Existe un gradiente descendente norte-sur, este-oeste en Europa para el alelo Z y un gradiente inverso para la variante S.

A partir de los múltiples estudios sobre prevalencia en zonas geográficas concretas, ha sido posible elaborar unos mapas que muestran gráficamente los gradientes de distribución de las dos variantes alélicas más frecuentes.^{74,75}

De acuerdo con los datos disponibles se calcula que pueden haber cerca de 170.000 individuos Pi*ZZ en los 98 países sobre los que se tiene información. Los afectados son principalmente de raza caucásica, ya que en otras razas es extraordinariamente infrecuente. La máximas frecuencias alélicas de Pi*S se detectan en África y Europa.⁷⁶

En España, con una frecuencia génica de 104/1.000 individuos para la Pi*S y de 17/1.000 individuos para la Pi*Z, se esperarían unos 12.000 individuos Pi*ZZ y unos 145.000 Pi*SZ.

Sin embargo, la penetrancia (porcentaje de individuos que presentan enfermedad clínica) no es completa. Así, mientras que hasta el 60% de deficientes graves desarrolla enfisema pulmonar, tan sólo un 2,4% desarrolla cirrosis hepática en la infancia y un 30% en la edad adulta y más de un tercio pueden presentar únicamente síntomas banales o permanecer asintomáticos durante toda su vida.

Teniendo en cuenta la penetrancia en los afectados por EPOC, se estima que entre un 2 a un 3% de ellos estarían afectados por déficit grave de AAT.⁷⁰

En España, según los estudios de Blanco et al, podría haber 2.500 adultos con EPOC asociado a déficit grave de AAT (0,2% del total de los diagnosticados de EPOC) y 4.000 individuos con hepatopatía crónica.⁷⁶

No existen estudios de prevalencia sobre las variantes raras aunque la estimación es que son, al menos 100 a 200 veces menos frecuentes que la Z. Por las publicaciones que los describen, se puede estimar que el alelo M_{Malton} es la tercera variante en frecuencia, después de la Z y la S en el área mediterránea e incluso podría superar en frecuencia a la Z en poblaciones concretas (como Túnez).¹⁷ La bibliografía existente sobre las demás se limita a informes de casos únicos o pequeños grupos y es difícil aproximarse a una cifra real con tan poca información.¹⁴⁻⁵⁷

2.5 CONOCIMIENTO ACTUAL SOBRE LA HISTORIA NATURAL DEL ENFISEMA EN EL DÉFICIT GRAVE DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

Los estudios de cohortes constituídas a partir del cribado neonatal, y la experiencia clínica acumulada, indican que la función pulmonar es normal hasta alcanzar la edad adulta.^{77,78}

27 Sin embargo, en edades más avanzadas se ha demostrado una pérdida acelerada de función pulmonar, comparada con sujetos sanos no deficitarios e incluso con pacientes diagnosticados de EPOC.⁷⁹ Esta pérdida funcional puede ser determinada mediante los parámetros básicos de la espirometría (FEV₁) y mediante la difusión de monóxido de carbono corregida con el volumen alveolar (KCO). En la tabla 2 se muestran los principales estudios que han evaluado la pérdida de FEV₁ en individuos con DAAT. Aunque ambos parámetros traducen el mismo proceso patológico (enfisema) no necesariamente se observa una correlación entre el FEV₁ y el descenso en la KCO. De hecho, algunos trabajos sugieren que la KCO tiene una mejor correlación con la presencia de enfisema en la parte superior del pulmón mientras que el FEV₁ la tiene con el enfisema en lóbulos inferiores.⁸⁰⁻⁸⁴ Un reciente estudio de Stockley et al ha descrito que los individuos Pi*ZZ con función pulmonar y KCO normal presentan una caída media del FEV₁ de -53,24 ml/año y de la KCO de -0,030 mmol/min/kPa/L/año inferior a la caída detectada en los individuos que únicamente tenían KCO alterada al inicio del estudio (-124ml/año y -0,034 mmol/min/kPa/L/año). También determinaron que la combinación de KCO basal más baja y género masculino eran predictores de evolución a una mayor obstrucción del flujo aéreo y mayor caída de la KCO.⁸³ Por tanto, cada vez hay más evidencia de que la valoración de los pacientes debe incluir la KCO que además puede identificar diferentes fenotipos de pacientes con una evolución potencialmente distinta.

Tabla 2. Caída del FEV₁ en series de individuos PiZZ sin tratamiento sustitutivo (casos índice y no índice)⁷⁹

Población	Referencia	Año	Grupos	n	Seguimiento (meses)	Caída FEV ₁ (ml/año)*
PiZZ índice y no índice	Buist et al	1983	FEV ₁ < 30%	52	NR	45 ± 8
			30-65%	30	NR	111 ± 102
			>65%	22	NR	42 ± 52
PiZZ índice y no índice	Janus et al	1985	Fumadores	7	12-144	317 ± 80
			Exfumadores	6	12-144	61 ± 43
			No fumadores	7	12-144	80 ± 38
PiZZ índice	Brantly et al	1988	Global	24	32	51 ± 82
			FEV ₁ < 30%	17	35	51 ± 81
			30-65%	5	25	40 ± 109
			>65%	2	23	71 ± 5
PiZZ índice y no índice	Wu y Eriksson	1988	Fumadores	40	36	61 ± 170
			Exfumadores	22	36	81 ± 70
			No fumadores	18	36	61 ± 100
PiZZ índice y no índice	Seersholm et al	1995	Global	161	NR	81 ± 94
			Índice	113	NR	88 ± 99
			No índice	48	NR	63 ± 87
			Fumadores	43	NR	132 ± 105
			Exfumadores	100	NR	58 ± 80
			No fumadores	18	NR	86 ± 107
No fumadores y no índice	11	NR	36 ± 50			
PiZZ índice	Seersholm et al	1998	Global	97	70	74 ± 59
			FEV ₁ < 30%	27	70	31 ± 36
			30-65%	58	70	83 ± 49
			>65%	12	70	140 ± 83

Población	Referencia	Año	Grupos	n	Seguimiento (meses)	Caída FEV ₁ (ml/año)*
PiZZ índice y no índice	NHLBI (AATD Registry Study Group)	1998	Global	277	12-82	56 ± 86
			FEV ₁ < 35%	99	12-82	44 ± 99
			35-49%	26	12-82	94 ± 79
			50-79%	40	12-82	84 ± 93
			>80%	152	12-82	39 ± 75
PiZZ índice y no índice	Piitulainen et al	1999	Fumadores	46	66	70 (58-82)
			Exfumadores	351	66	41 (36-48)
			No fumadores	211	66	47 (41-53)

(*) Datos expresados como media±-DS.

n: número. AATD: déficit de alfa-1-antitripsina. NR: no registrado.

Así mismo, el deterioro de la función pulmonar traduce un daño en el parénquima que también puede ser determinado por pruebas de imagen, básicamente mediante la medición de la densidad pulmonar y sus variaciones a lo largo del tiempo, por tomografía axial computerizada (TAC).⁸⁴⁻⁸⁷

La TAC es más sensible que la radiografía de tórax para detectar enfisema. La reconstrucción de las imágenes en la TAC de alta resolución es muy sensible para detectar cambios morfológicos como las bullas y bronquiectasias. El enfisema se caracteriza por áreas de baja atenuación que pueden contrastarse con el parénquima adyacente mediante la ventana adecuada (generalmente se usa -600 a -800 unidades Hounsfield (HU)). A partir de estos hallazgos, se puede calcular la densidad pulmonar y con ello realizar una valoración cuantitativa de la extensión del enfisema. Mediante un programa informático específico se puede calcular las áreas de baja densidad (-910 HU) y describir la extensión del enfisema y su evolución en el tiempo comparando exploraciones.^{70,87}

Utilizando esta metodología se considera que la pérdida anual es de 2 HU que correspondería a una pérdida de tejido pulmonar de 3g/L.⁸⁶

Los factores que se han relacionado con la pérdida de función pulmonar son los siguientes: exposición acumulada al tabaco y otros tóxicos inhalados, infecciones respiratorias e hiperreactividad bronquial. En los casos índice, se puede observar un deterioro más rápido en los que tienen una función más preservada y una ralentización de la caída del FEV₁, a medida que el enfisema se agrava.⁸⁸⁻⁹⁵

En relación con el tabaco, en los individuos Pi*ZZ se observa una relación dosis-respuesta tanto en el deterioro de la función pulmonar como en la mortalidad. La pérdida de FEV₁ es más acelerada en los individuos con DAAT que en los pacientes con EPOC no deficitarios, incluso tras abandonar el consumo de tabaco y puede oscilar entre los 31 y los 317 ml/año.^{79,88,95}

Aunque la función pulmonar se mantuviera normal a la edad de 30 años, Bernspang et al observaron que en los fumadores la KCO era significativamente menor que en los no fumadores, hallazgo sugestivo de enfisema incipiente en este subgrupo.⁷⁷

Con respecto a los individuos Pi*SZ se acepta que el riesgo de enfisema es moderado en los fumadores aunque, la caída de función pulmonar no tiene una pendiente tan marcada como en los Pi*ZZ. De forma general y ajustado por consumo de tabaco, los individuos Pi*SZ tendrían unos 300 ml más en valores absolutos.^{70,96}

La exposición ambiental a tóxicos inhalados es un factor que contribuye al deterioro de la función pulmonar aunque, generalmente, en menor medida que el consumo de tabaco por lo que es un elemento a tener en cuenta especialmente en los no fumadores.^{70,97-99}

29 Datos de estudios longitudinales de pacientes con EPOC sin DAAT indican que la hiperreactividad bronquial es un fuerte indicador de pérdida de función pulmonar. La concurrencia de asma y DAAT podría suponer una mayor pérdida funcional debido a una respuesta inflamatoria más intensa que no puede ser suprimida en ausencia de AAT.^{70,89,100}

Las infecciones respiratorias, especialmente si se asocian al tabaquismo activo, se han asociado también con una mayor pérdida de función pulmonar en los pacientes con EPOC no deficitarios, sobre todo en los más graves.^{101,102} Se ha sugerido que las agudizaciones pueden tener este efecto en los pacientes con DAAT. En concreto, la frecuencia de las agudizaciones se ha correlacionado con el deterioro de la capacidad de transferencia de gases y con una mayor inflamación, y la duración de los episodios con una menor densidad pulmonar. Así mismo, se ha descrito un peor estado de salud en los pacientes con agudizaciones frecuentes.^{103,104}

Sin embargo, algunos trabajos no observan relación entre la pérdida de FEV₁ y la existencia de agudizaciones.⁹⁴ Esto podría estar relacionado con que no son fumadores activos, como se ha sugerido también en estudios en pacientes con EPOC sin déficit.^{101,102}

Las agudizaciones parecen producirse con más frecuencia en los casos índice y en los pacientes con bronquitis crónica y con peor función pulmonar mientras que guardan menor relación con el consumo acumulado de tabaco. Se ha observado un mayor número de agudizaciones en los pacientes que usaron corticoides inhalados de forma continuada, lo que puede ser debido a un sesgo por indicación.⁹⁴

Además los pacientes agudizadores frecuentes suelen mantener este patrón en el tiempo, al igual que ocurre en los individuos con EPOC no deficitario. Una parte de ellos (18%) presenta agudizaciones con mucha frecuencia (más de 3 episodios/año). Esta frecuencia se ha relacionado con un mayor atrapamiento aéreo medido por el volumen residual.⁹⁴

Dadas las similitudes con los pacientes sin déficit, algunos autores afirman que el DAAT por sí solo, no predispone a las agudizaciones aunque puede influir negativamente en su resolución.⁹⁴

Varios trabajos han estudiado la prevalencia de bronquiectasias en los individuos con DAAT y describen porcentajes que oscilan desde el 7% al 41%, debido a la heterogeneidad en el diseño de los estudios y la muestra incluida. Los porcentajes serían similares a los publicados en pacientes con EPOC grave no deficitarios y, su desarrollo parece secundario al proceso inflamatorio propio de la EPOC más que a una consecuencia directa del déficit, aunque este punto no está del todo esclarecido.¹⁰⁵⁻¹⁰⁹

Al igual que en los pacientes con EPOC no deficitarios, las bronquiectasias son un factor de mal pronóstico que se asocia a mayor frecuencia y gravedad de agudizaciones y a una mayor mortalidad. De hecho, algunos estudios sugieren que la aislamiento de gérmenes patógenos, el antecedente de hospitalización en el año previo y una obstrucción grave son los parámetros asociados a la existencia de bronquiectasias.^{110,111}

Posiblemente las neumonías tienen una repercusión similar a las agudizaciones y de hecho, se mencionan en algunos textos como factor favorecedor del deterioro funcional.^{79,92} Sin embargo, no se dispone de estudios que evalúen específicamente este hecho.

La mortalidad de los individuos con neumopatía asociada a déficit grave se ha relacionado con la exposición acumulada al tabaco, pérdida acelerada de función pulmonar e índice de masa corporal (IMC) inferior a 20. La presencia de bronquiectasias, como se ha comentado con anterioridad, se ha asociado a mayor mortalidad en individuos con EPOC y se podrían extrapolar los resultados a los individuos con EPOC grave asociada a DAAT.^{70,79,112,113}

De los datos extraídos de la cohorte danesa, se considera que el FEV₁ es el predictor más importante de mortalidad, de manera que la media de supervivencia de los pacientes con un FEV₁ inferior al 25% del predicho fue de 6,3 años, mientras que aumentó a 10,5-14,2 en aquellos con FEV₁ entre 25 y 50%

respectivamente. Además, en los individuos con un FEV₁ inferior al 35% del predicho la mortalidad se incrementa de forma exponencial y por debajo del 15% la mortalidad alcanza el 50% a los dos años. Estos datos corresponden a los años noventa y es de esperar que con los nuevos tratamientos para la EPOC la expectativa de vida haya mejorado en la última década.^{88,113}

Los individuos PI*ZZ no fumadores pueden tener una esperanza de vida similar a la de la población no deficitaria.⁹⁵

2.6 EL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO Y SU IMPACTO EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La infusión de alfa-1 antitripsina purificada a partir de suero de donantes corrige el déficit y restituye la actividad antiproteasa pulmonar debido a la buena correlación existente entre la concentración plasmática y la actividad en pulmón.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Este tratamiento está indicado en pacientes con déficit grave de AAT (definido como concentraciones de AAT iguales o inferiores a 50 mg/dL medidos por nefelometría), no-fumadores o ex-fumadores, con diagnóstico de EPOC y función pulmonar deteriorada (FEV₁ < 80% del valor predicho) en los que se documenta pérdida de función pulmonar o progresión del enfisema, a pesar del tratamiento farmacológico y no farmacológico optimizado de la EPOC. Actualmente, es el único tratamiento específico que existe para frenar la progresión del enfisema asociado al DAAT.^{79,117}

Existen dos ensayos clínicos que han comparado el tratamiento con AAT humana con un placebo (albúmina humana endovenosa) con un diseño aleatorizado y doble ciego. El primero de ellos utilizó dosis de 250 mg/kg/28 días e incluyó a 58 pacientes tratados durante 3 años y no mostró diferencias significativas en la evolución de la función pulmonar. Sin embargo, los pacientes que recibieron AAT presentaron una pérdida anual de densidad pulmonar medida mediante una tomografía computarizada torácica (TAC) de 1,50 g/L, comparado con 2,57 g/L en los que recibieron el placebo (p = 0,07).¹¹⁷ El segundo estudio incluyó a 77 pacientes que se aleatorizaron para recibir AAT a dosis de 60 mg/Kg/7 días o placebo durante 2 años y medio y sus resultados mostraron una tendencia a un enlentecimiento de la pérdida de densidad pulmonar medida por TAC con el tratamiento activo.¹¹⁹ Posteriormente, se realizó un análisis combinado de ambos trabajos que mostró una menor pérdida de tejido pulmonar en los pacientes tratados con AAT claramente significativa y de una magnitud de 2,29 g/L (IC95% 0,67 a 3,92; p=0,006).¹²⁰

El resto de los datos que se conocen sobre la efectividad del tratamiento sustitutivo deriva de trabajos comparativos de seguimiento. En estos estudios se ha observado una disminución significativa en la caída del FEV₁ en los pacientes que tienen un FEV₁ entre el 30% y el 60%. Además, datos del registro del NHLBI en Estados Unidos obtenidos a partir de 1.048 pacientes, seguidos entre 3,5 y 7 años, han permitido encontrar una reducción significativa del 36% en la mortalidad de los enfermos que recibieron TS, de forma continuada o intermitente, en comparación con los que no recibieron tratamiento alguno (p = 0,02).^{89,121,122}

Un efecto interesante del tratamiento sustitutivo es la posible protección frente a las infecciones bronquiales, importante también por la elevada prevalencia de bronquiectasias que existe en esta población. Los resultados de un trabajo observacional sugieren que en estos pacientes se reduce la frecuencia de agudizaciones tras iniciar el TS.^{117,123}

31 El efecto del TS en los enfermos graves ($FEV_1 < 30\%$) es difícil de observar, debido a que estos individuos fallecen o se someten a un trasplante pulmonar antes de poder completar un seguimiento suficientemente prolongado. En el caso de los pacientes leves ($FEV_1 > 60\%$) tampoco es fácil evaluar el efecto del tratamiento, ya que existe un sesgo por indicación. El escaso número de enfermos que reciben tratamiento en este estadio precoz son casos índice con síntomas especialmente graves o con una pérdida acelerada de su función pulmonar. Por el contrario, sus iguales sin tratamiento suelen ser casos no índice, que no reciben tratamiento precisamente por no tener síntomas o por mantener una función pulmonar estable.

Una revisión Cochrane reciente incluyó los dos estudios aleatorizados contra placebo existentes y evaluó la caída del FEV_1 como variable principal. Encontró que no existieron en estos estudios diferencias significativas en la pérdida de función pulmonar, en calidad de vida o en agudizaciones, pero la densidad pulmonar se deterioraba menos en el grupo de tratamiento activo con una diferencia que fue significativa de 1,14 g/L y por año (IC95% 0,14 a 2,14 g/L; $p=0.03$). No hubo diferencias en efectos adversos entre grupos.¹²⁴

No existe una única pauta de dosificación de la AAT. La mejor documentada es la dosis de 60 mg/kg/semana que es la que consta en la ficha técnica de los diversos productos disponibles. Sin embargo, diversos estudios han demostrado la eficacia y seguridad de otras pautas de dosificación.^{116,125}

Por tanto, en ausencia de estudios concluyentes que relacionen la eficacia clínica con las medidas farmacocinéticas, la elección de la pauta debe individualizarse y surgir de un compromiso entre la eficacia bioquímica, las expectativas y la disponibilidad de los pacientes, y las posibilidades del centro hospitalario.¹²⁶

Los estudios en los que se basan las recomendaciones sobre tratamiento sustitutivo se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Eficacia o efectividad bioquímica y clínica del tratamiento sustitutivo con AAT.¹²⁶

Autor y año (ref.)	Dosis	Diseño	Variable de medida	Resultados
Eficacia bioquímica				
Stockley, 2002 (115)	60 mg/Kg/7 días	Descriptivo	Marcadores de inflamación en esputo	El tratamiento reduce el LTB4 de forma significativa e IL-8 sin alcanzar la significación
Gottlieb, 2000 (127)	60 mg/Kg/7 días	Descriptivo	Desmosina urinaria	El tratamiento no redujo la excreción urinaria de desmosina
Ma, 2013 (128)	60 mg/Kg/7 días	Comparativo con grupo control	Desmosina e isodesmosina en plasma y BAL	El tratamiento redujo las concentraciones de desmosina e isodesmosina en plasma y BAL hasta niveles normales
Efectividad clínica (Grado de evidencia C)				
Wencker, 1998 (129)	60 mg/Kg/7 días	Cohorte observacional sin grupo control	Caída del FEV_1	En pacientes con $FEV_1 < 30\%$ caída de 35,6 ml/año; con $FEV_1 = 30-65\%$ caída de 64 ml/año
Seersholm, 1997 (121)	60 mg/Kg/7 días	Cohorte observacional con grupo control	Caída del FEV_1	En pacientes con $FEV_1 = 31-65\%$ el tratamiento frena la caída del FEV_1 en 21 ml/año

Autor y año (ref.)	Dosis	Diseño	Variable de medida	Resultados
Schwaiblmair, 1997 (130)	60 mg/Kg/7 días	Cohorte observacional sin grupo control	Caída del FEV ₁	Caída del FEV ₁ de 35,6 ml/año durante 36 meses, inferior a controles históricos
Lieberman, 2000 (123)	55% dosis semanales, 37% cada 2 semanas y 8% mensuales	Observacional (encuesta a través de web)	Frecuencia de infecciones bronquiales	El número de infecciones bronquiales bajó de 3-5 antes del tratamiento a 0-1 después del tratamiento
Wencker, 2001 (122)	60 mg/Kg/7 días	Observacional (antes-después)	Caída del FEV ₁	Pérdidas de 49,2 y de 34,2 ml/año del FEV ₁ antes y después del tratamiento, respectivamente
Registro NHLBI, 1998 (89)	33% dosis semanales; 43% cada 14 días y 24% mensuales	Cohorte observacional con controles sin tratamiento	Caída del FEV ₁ y supervivencia	En pacientes con FEV ₁ = 35-49% el tratamiento frena la caída del FEV ₁ en 27 ml/año: Riesgo relativo de mortalidad con el tratamiento 0,64
Eficacia clínica (Grado de evidencia B)				
Dirksen, 1999 (118)	250 mg/Kg/28 días	Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego	Caída del FEV ₁ y de la densidad pulmonar por TC	Pérdida de tejido pulmonar 2,6 g/l/año con placebo y 1,5 g/l/año con tratamiento (p=0.07)
Dirksen, 2009 (119)	60 mg/Kg/7 días	Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego	Caída de la densidad pulmonar por TC, caída de la función pulmonar y agudizaciones	Tendencia a menor pérdida con AAT (p entre 0,049 y 0,084 según el método de medida)
Stockley, 2010 (120)	250 mg/Kg/28 días y 60 mg/Kg/7 días	Análisis integrado de los dos ensayos clínicos anteriores	Caída de la densidad pulmonar por TC	Pérdida de tejido pulmonar de 4,08 g/L con AAT y 6,37 g/L con placebo (p=0,006)

TC= Tomografía computarizada; LTB4= Leucotrieno B4; IL-8= interleucina 8.

2.7 LOS REGISTROS DE PACIENTES CON DÉFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

Según la Real Academia de la Lengua la palabra registro (Del lat. *registum*) significa conjunto de datos relacionados entre sí, que constituyen una unidad de información en una base de datos. En epidemiología, se emplea el término registro como sistema de información organizado que sigue una metodología observacional. Los registros utilizan ficheros como instrumento de almacenamiento de información concerniente a todos los casos de una enfermedad particular o a otras condiciones de salud en una población definida, de tal manera que los casos pueden ser relacionados con la población de base. Los registros así definidos se consideran poblacionales, mientras que se denominan hospitalarios o clínicos cuando se restringen al ámbito de uno o varios hospitales o sistemas de atención clínica. Los registros de base poblacional contienen la información procedente de todos aquellos centros en los que se diag-

33 nostican y/o tratan pacientes con una determinada enfermedad. Su ventaja es la de disponer de un denominador poblacional, lo que permite calcular la incidencia de la enfermedad. Si además se realiza el seguimiento de los casos, también se puede calcular la prevalencia y/o la supervivencia. Los registros hospitalarios se refieren a la experiencia de la propia institución, y la información está limitada a los casos atendidos en la misma, siendo su utilidad clínica. Por otro lado, en los centros asistenciales pueden existir bases de datos clínicas relacionadas con alguna enfermedad, basadas en el interés de algunos profesionales, pero que no constituyen un registro hospitalario.¹³¹

En este sentido la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en la redacción de su directorio de Registros Sanitarios, definió *registro* de la siguiente manera: archivo de datos sistemático, continuado y recuperable de manera eficiente, relativo a elementos de importancia para la salud, en una población definida de modo que los elementos registrados pueden relacionarse con una población base.¹³²

Cabe destacar que en los últimos años el interés en los registros de enfermedades ha crecido, no sólo entre la comunidad científica sino también a nivel institucional. Los registros en el ámbito de las enfermedades raras se han convertido en uno de los pilares fundamentales como herramienta de recogida de información en las estrategias de salud pública en la Unión Europea y en cada uno de sus estados miembros. Esto se ha traducido en diferentes estrategias nacionales y autonómicas que definen la potenciación de los registros entre sus objetivos principales.^{133,134}

En el caso de España, este interés institucional en la línea de trabajo de los registros se ha materializado en la creación en 2005 del Registro Nacional de Enfermedades Raras, vinculado al Instituto de Investigación en Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (IIER-ISCI3). Su finalidad es el seguimiento, control de la salud e investigación de los pacientes afectados por enfermedades raras, familiares y población control, que participa en los estudios de investigación. Financiado por el ISCI3, al amparo del Consorcio Internacional de investigación de Enfermedades Raras (IRDiRC) constituye un proyecto en red dentro de este consorcio internacional (<http://www.irdirc.eu> y también http://ec.europa.eu/research/health/medical-research/rare-diseases/irdirc_en.html).

El registro nacional recibe información de los registros de cada CCAA. Dichos registros, se nutren a su vez de la información contenida en los informes de alta de los centros hospitalarios de su zona geográfica, las farmacias hospitalarias y en el futuro de los centros de Atención Primaria. La información recogida es muy básica: nº de informes de alta con los códigos de las enfermedades raras seleccionadas. Este registro es, por tanto, de base poblacional, y enfocado a aspectos epidemiológicos de las enfermedades raras.¹³⁵ Sin embargo, los registros de pacientes empezaron a emerger como elemento de utilidad para científicos y clínicos con anterioridad. En el caso del DAAT, debido a su escasa prevalencia y a la necesidad de realizar estudios sobre la historia natural y evolución clínica y funcional, en los años noventa surgieron varias iniciativas nacionales e internacionales que culminaron con la creación del REDAAT en España y a nivel, inicialmente europeo y posteriormente intercontinental del Registro Internacional de Alfa-1 antitripsina (AIR).

AIR fue fundado en 1996 siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) al respecto. En 2012 incluía un total de 4758 pacientes procedentes de 17 países, de los cuales 4031 (84,7%) tenían fenotipo Pi*ZZ, 538 (11,3%) Pi*SZ y 52 (1,1%) eran portadores de variantes raras.^{136,137} Además de la base de datos general para el registro de individuos adultos, dispone de otra base de datos para niños de acceso restringido para pediatras participantes.

El REDAAT se fundó en 1993 por un grupo de neumólogos amparados por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Se convirtió en un grupo de trabajo del Área IRTS (Insuficiencia Respiratoria y Trastornos de Sueño) y posteriormente del Área EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Desde su constitución, los objetivos de este grupo se han orientado a profundizar en el conocimiento sobre el déficit de AAT mediante el estímulo de la investigación y su difusión.¹³⁸⁻¹⁴⁰

Otro de los pilares fundamentales del REDAAT ha sido facilitar el diagnóstico del DAAT. Fruto de ello son la validación de la determinación de las concentraciones de AAT en muestras de gota desecada y genotipado parcial alelo-específico y los programas de cribado mediante esta técnica, desarrollados en diferentes ámbitos. Actualmente el REDAAT dispone de un circuito de diagnóstico que incluye tanto el suministro de kits de papel secante para gota de sangre, como su procesamiento y la secuenciación completa cuando se requiere.¹⁴¹⁻¹⁴⁵

Este interés en el diagnóstico ha llevado al grupo a la descripción de 3 variantes nuevas: M_{Vall d'Hebron}, Y_{Barcelona} y QO_{Madrid} y a la detección de un destacable número de variantes poco frecuentes.^{29,44,52,53}

Los recursos con los que cuenta el REDAAT actualmente son: un comité asesor formado por nueve neumólogos, tres pediatras y tres investigadores básicos y cuenta además, con los responsables del laboratorio de referencia y el personal que se encarga del soporte informático. Colaboran en el registro más de 360 médicos de toda España. El principal recurso técnico es www.redaat.es que legalmente pertenece a la Fundación Española de Pulmón-Respira. Incluye la base de datos de los casos de déficit de AAT, cuyo fichero está registrado en la Agencia Española de Protección de Datos con el código: 2082100102.

Dispone de un área de acceso público con información general, y un área de acceso restringido para profesionales sanitarios que incluye la ficha de recogida de datos de los pacientes, que sigue la legislación vigente en España sobre protección de datos personales, así como información a tiempo real de los casos registrados y características globales y diagnóstico y tratamiento. La evolución del REDAAT consta de tres fases bien diferenciadas. En la primera fase, desde su fundación hasta el año 2001, la ficha de recogida de datos de cada caso se remitía en papel al centro coordinador (Hospital Universitari Vall d'Hebron). La segunda fase que supuso la puesta en marcha del registro on line e incluye el periodo desde 2001 hasta la finalización de la actualización de los datos en papel a finales de 2005, y una tercera fase desde 2006 a la actualidad.¹³⁹

En resumen, el REDAAT se ha convertido en una plataforma virtual de intercambio de conocimiento sobre el DAAT que reúne profesionales expertos con clínicos no expertos, facilita el diagnóstico y promueve la investigación.

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

3.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El déficit de alfa-1 antitripsina es una susceptibilidad genética para el desarrollo de enfisema. No obstante la evolución de la enfermedad pulmonar es muy variable según la exposición a otros factores de riesgo.

Se atribuye una peor evolución clínica y funcional respiratoria a los pacientes con enfisema asociado a déficit grave en las siguientes situaciones: tabaquismo con un efecto dosis-respuesta e infecciones respiratorias frecuentes.

El deterioro funcional en individuos afectados pero sin exposición al tabaco puede ser similar a la población general.

El deterioro funcional de los individuos SZ es intermedio entre la población general y los individuos ZZ. La administración de tratamiento sustitutivo con alfa-1 antitripsina puede frenar la evolución de la enfermedad pulmonar en estos pacientes, contribuyendo a un mejor pronóstico.

Es necesario desarrollar registros de amplia implementación sobre el DAAT para poder obtener información clínica válida en condiciones de práctica clínica real, al tratarse de una enfermedad minoritaria y por tanto, la población afectada es reducida.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 Objetivos principales

- Evaluar el registro como herramienta para la recogida sistemática de datos en condiciones de práctica clínica real.
- Analizar las características demográficas, genéticas, clínicas y funcionales de pacientes incluidos en el Registro Español de Pacientes con Déficit de alfa-1 antitripsina (REDAAT).
- Conocer la historia natural de la enfermedad, especialmente los predictores de mortalidad.
- Comparar la cohorte española con la población de pacientes del Registro Internacional (AIR).

3.2.2 Objetivos secundarios

36

- Evaluar la calidad de los datos recogidos en el REDAAT y la representatividad de la población incluida, con respecto a la totalidad de afectados estimada por la prevalencia.
- Identificar los diferentes perfiles de pacientes existentes y factores de mal pronóstico de la evolución funcional del DAAT.
- Evaluar la utilización de tratamiento sustitutivo y las características de los pacientes tratados.
- Analizar las características específicas y factores diferenciadores de las cohortes de pacientes incluidas en el REDAAT y AIR.

4. PACIENTES Y MÉTODO

4.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se compone de la totalidad de individuos incluidos en el Registro Español de Pacientes con déficit de AAT desde 2001 hasta el 1 de enero de 2014.

La población de estudio se compara con la totalidad de individuos incluidos en el Registro Internacional de Pacientes con deficit de alfa-1 antitripsina (AIR) con fecha 1 de enero de 2014.

4.2 MÉTODO

4.2.1 Instrumento para la recogida de datos

Se utilizó la base de datos del registro de pacientes con déficit de AAT que se encuentra alojada en la web www.redaat.es. Incluye el cuestionario de recogida de datos que se adaptó a partir del existente en el registro internacional (AIR) en formato HTML y se enlaza a una base de Oracle.

Cada registro individual consta de un número de 3 dígitos acompañado de las iniciales del paciente y el médico responsable de manera que únicamente éste último conoce la información personal que permite identificar al sujeto registrado.

El registro incluye pacientes portadores de los fenotipos Pi*ZZ, Pi*SZ u otras variantes raras graves. Quedan excluidos los individuos con fenotipos MZ, MS y SS.

La base de datos del REDAAT contiene las mismas variables que el Alpha One International Registry (AIR) que son las siguientes:

38

Apartado	Variables	Tipo
Datos identificativos del paciente	Iniciales Fecha inclusión Fecha de nacimiento Sexo Altura (m) Peso (kg) Consentimiento informado	Cualitativa Cualitativa Cualitativa Cualitativa Cuantitativa Cuantitativa Cualitativa
Tabaquismo*	Fumó alguna vez Edad de inicio (años) Edad de abandono (años) Consumo medio diario (cigarrillos, cigarros, pipa) (unidades/día, gr/semana)	Cualitativa Cuantitativa Cuantitativa Cuantitativa
Motivo de la determinación (opciones excluyentes)	Enfermedad pulmonar Enfermedad hepática Otra enfermedad Cribado familiar Cribado poblacional Otro	Cualitativa
Fenotipo (opciones excluyentes)	Z SZ Otro Fecha del diagnóstico	Cualitativa
Historia clínica respiratoria (opciones no excluyentes)	Enfermedad pulmonar Bronquitis crónica Enfisema Asma Bronquiectasias Otra Edad de inicio de los síntomas (años)	Cualitativa Cuantitativa
Síntoma principal (opciones excluyentes)	Tos no productiva Tos productiva Disnea de reposo Disnea de esfuerzo Ataque de disnea Asintomático	Cualitativa
Otros diagnósticos*	Diagnóstico Código ICD Trasplante pulmonar Fecha del trasplante Trasplante hepático Fecha trasplante Cirugía de reducción de volumen Fecha de la cirugía Neumonía Nº de neumonías	Cualitativa Cuantitativa

Apartado	Variables	Tipo
Datos de la tomografía computerizada torácica*	Realización Fecha	Cualitativa
Tratamiento*	General (enf.pulmonar) Oxigenoterapia crónica domiciliaria	Cualitativa
Tratamiento sustitutivo (TS)	Ha recibido TS Fecha de inicio Fecha de interrupción	Cualitativa
Funcionalismo pulmonar	Fecha 1º pruebas disponibles FEV ₁ ,FVC, VC lenta (preBD) (litros) FEV ₁ ,FVC, VC lenta (postBD) (litros) Fecha pruebas más recientes* FEV ₁ ,FVC, VC lenta (preBD) (litros) FEV ₁ ,FVC, VC lenta (postBD) (litros) KCO (%)	Cualitativa Cuantitativa Cualitativa Cuantitativa
Enzimas hepáticas*	AST elevada ALT elevada GGT elevada FA elevada	Cualitativa
Calidad de vida	Cuestionario SGRQ (puntuación total)	Cuantitativa
Historia laboral*	Trabaja actualmente Motivo (opciones excluyentes): Edad Enfermedad hepática Enfermedad pulmonar Otro	Cualitativa
Muestras sanguíneas	Plasma Sangre total	Cualitativa
Fallecimiento	Fecha de muerte Causa Realización de autopsia	Cualitativa

(*) Variables recogidas en las fichas de seguimiento

En primer lugar se realizó una revisión de cada variable y el porcentaje de cumplimentación como medida de calidad de la recogida de los datos.

Posteriormente se evaluó indirectamente la representatividad de la muestra de pacientes incluidos en el REDAAT comparándola con los datos de prevalencia para España^{73,75} y con los datos relativos al DAAT del Registro Nacional de Enfermedades Raras y del Registro Nacional de Trasplante Pulmonar.

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de las características de los individuos incluidos en la base de datos. Por un lado, se solicitó información sobre mortalidad al Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) con acceso al Índice Nacional de Defunciones. Para ello, se contrastaron los nombres y apellidos de los pacientes registrados antes del 2001 ya que posteriormente sólo disponemos de las iniciales y fecha de nacimiento.

Además, se solicitó al Registro Nacional de Trasplantes información relativa a todos los pacientes incluidos en lista de espera para trasplante pulmonar en hospitales españoles entre el 01/01/2000 y el 31/12/2012 recogida en la base de datos SIUL de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Finalmente, se compararon las características basales de la población del REDAAT con los individuos incluidos en AIR excepto los procedentes de España.

4.2.2 Análisis estadístico

Los datos registrados en la base de datos del registro REDAAT se han exportado a un software estadístico (SPSS version 19, IBM Corp., Armonk, NY) para su análisis. En primer término se realizó una depuración de la base de datos. Cada paciente tiene asignado un código de registro. La clave de conexión entre el código y el sujeto está en manos del investigador principal que será quien se ha encargado de protegerlo y preservar la confidencialidad.

En primer lugar se realizó un control de calidad de los datos, identificando en cada variable los datos anómalos.

Descripción de la muestra:

En el caso de las variables cualitativas se determinó su frecuencia y porcentaje válido. Para las variables cuantitativas se han utilizado medidas de tendencia central (media), medidas de posición (cuartiles) y de dispersión (desviación típica).

Comparación en función de los fenotipos:

Las comparaciones entre grupos con diferente fenotipo se han comparado mediante el test Chi-cuadrado para las variables cualitativas (Test de Fisher en el caso de frecuencias observadas <5) y mediante el test T-Student's para las variables cuantitativas (U-Mann Whitney en el caso de las variables que no asumen la normalidad). En el caso de las variables cuantitativas con más de dos categorías, se ha utilizado el test de ANOVA.

Comparación en función de la condición de caso índice:

Se definió como caso índice aquel en el que la existencia de enfermedad pulmonar o hepática motivó el diagnóstico del DAAT y se definió como caso no índice aquel en el que el diagnóstico del DAAT se realizó por cribado familiar.

Las comparaciones entre grupos con diferente fenotipo se han comparado mediante el test Chi-cuadrado para las variables cualitativas (Test de Fisher en el caso de frecuencias observadas <5) y mediante el test T-Student's para las variables cuantitativas (U-Mann Whitney en el caso de las variables que no asumen la normalidad). En el caso de las variables cuantitativas con más de dos categorías, se ha utilizado el test de ANOVA.

Impacto del tabaquismo en la evolución clínico-funcional

Se ha realizado un análisis bivariado para identificar el impacto del consumo de tabaco en el inicio de la enfermedad (presentación de los síntomas, edad de inicio de los síntomas, edad de diagnóstico, entre otras). Las diferencias en el caso de las variables cualitativas se realizó mediante el test Chi-Cuadrado y mediante el Test T-Student en el caso de las cuantitativas.

La variable consumo de tabaco se ha utilizado como posible variables pronóstica en el cambio de la función pulmonar (próximo apartado).

41 **VARIABLES RELACIONADAS CON LA EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR**

Los cambios en la función pulmonar se han evaluado a partir de la tasa de descenso del FEV₁ expresada en ml/año. Para el estudio de la evolución de la función pulmonar en individuos con DAAT se han tenido en cuenta los casos registrados en los que se disponía de, al menos 2, espirometrías en un intervalo temporal de más de 6 meses con el fin de analizar la tasa de descenso del FEV₁. Esta variable se calcula a partir de la diferencia entre FEV₁ final y basal (Δ FEV₁ Final-Basal). La diferencia, obtenida en ml, se dividió por el número de meses de seguimiento y se multiplicó por 12 para obtener la caída en ml/año, en un análisis inicial-final.

Se han analizado de manera bivariada las siguientes variables independientes: presencia de enfisema, bronquiectasias, y asma; edad de instauración de los síntomas; semiología principal; e historia previa de neumonía y variables relacionadas con el tratamiento farmacológico y oxigenoterapia crónica y procedimientos, tales como trasplante pulmonar o hepático. También se documenta si el paciente ha recibido alguna vez tratamiento sustitutivo. Se han utilizado los test de T-Student o Chi Cuadrado en función del tipo de variables. La relación entre los cambios en el FEV₁ y el resto de variables cuantitativas se estudió a partir del test de Pearson.

Finalmente se ha realizado un modelo de regresión lineal multivariado. Se ha realizado un estudio de los factores de confusión e interacción. La interacción se midió a partir de las pruebas de versimilitudes. Se incluyeron en el modelo final aquellas variables clínicamente relevantes en su asociación con el cambios en el FEV₁.

Mortalidad

Se ha realizado un análisis de supervivencia en el grupo de pacientes con fenotipo Pi*ZZ mediante el método no paramétrico de Kaplan-Meier. Se ha introducido como variable dependiente "caso cerrado" (muerte o trasplante de pulmón/hígado). Se han elaborado tablas de supervivencia y mediante la función estadística Log Rango se han comparado las curvas de tiempo libre de evento para diversas variables de interés clínico.

Se ha construido un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox. Se han incluido en el modelo como variables independientes aquellas que han mostrado relación con la mortalidad/transplante en el análisis bivariado o las que presentan relevancia clínica o bibliográfica. También se ha incluido el consumo de tabaco en paquetes-años recodificado a partir del valor de la mediana en una variable nominal con dos categorías.

Comparación de resultados con el Registro Internacional de pacientes con DAAT

Los resultados obtenidos en los apartados anteriores se compararan con los datos de la población de pacientes incluidos en el Registro Internacional de pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina dado que ambas bases de datos recogen las mismas variables.

El nivel de significación estadística fijado es 0,05 en todos los casos.

5. RESULTADOS

5.1 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS DATOS RECOGIDOS EN EL REDAAT Y REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA

5.1.1 Datos relacionados con los hospitales y los médicos registradores

La población incluida en el REDAAT está formada por 511 individuos de los cuales 42 fueron diagnosticados en edad infantil (8,2%) y 469 en la edad adulta (91,8%). La población adulta se distribuye en: 348 Pi*ZZ (74,2%), 100 Pi*SZ (21,3%) y 21 portadores de variantes raras (4,5%).

Tenían enfermedad pulmonar 381 individuos (74,6%), distribuidos en los siguientes fenotipos: 305 Pi*ZZ, 59 Pi*SZ y 17 portadores de variantes raras.

Estos pacientes han sido registrados por 124 médicos de 103 centros sanitarios que representan el 34,2% del total de colaboradores del REDAAT (363).

Los centros sanitarios en los que se atiende a esta población se distribuyen en: 3 centros de Atención Primaria (2,9%), dos centros médicos de especialidades privados (1,9%), un hospital privado (1%) y el resto centros hospitalarios del Sistema Nacional de Salud (94,2%).

Los 10 centros con mayor número de casos registrados son centros públicos acreditados para la docencia de postgrado en la licenciatura de Medicina.

La media de casos registrados por médico es de 4 (DE:8). Sin embargo, 3 médicos reúnen el 26,2% de toda la población de pacientes registrados con 48, 44 y 42 casos cada uno y pertenecen a hospitales universitarios de tercer nivel, con programa de trasplante pulmonar.

En la tabla 4 se describe la distribución de pacientes y médicos registradores y en la tabla 5 se muestra la distribución geográfica de los individuos registrados.

La heterogeneidad en la proporción de casos registrados por médico se traduce en una distribución geográfica irregular de los casos notificados en el REDAAT que no se justifica por las diferencias en población, prevalencia del déficit ni disponibilidad de recursos sanitarios entre las diferentes CCAA.

Tabla 4. Distribución de los casos registrados según el número de casos acumulados por el médico registrador.

44

Casos/médico	Nº pacientes	% Total de pacientes	Nº médicos registradores	% médicos registradores
1-2	113	22,1	87	70,2
3-10	136	26,6	27	21,8
11-40	128	25	7	5,6
>40	134	26,2	3	2,4
Totales	511	100	124	100

Tabla 5. Distribución geográfica de los casos registrados:

CCAA	Casos registrados*	Población CCAA	Tasa de registro#
Andalucía	40 (7,8)	8449985	0,5
Aragón	3 (0,6)	1349467	0,2
Asturias	38 (7,4)	1077360	3,5
Baleares	3 (0,6)	1119439	0,3
Canarias	28 (5,5)	2118344	1,3
Cantabria	40 (7,8)	593861	6,7
Castilla-La Mancha	6 (1,2)	2121888	0,3
Castilla-León	52 (10,2)	2546078	2,0
Cataluña	112 (21,9)	7570908	1,5
Extremadura	4 (0,8)	1108130	0,4
Galicia	63 (12,3)	2781498	2,3
Madrid	68 (13,3)	6498570	1,0
Murcia	2 (0,4)	1474449	0,1
Navarra	9 (1,8)	644566	1,4
País Vasco	23 (4,5)	2193093	1,0
Valencia	20 (3,9)	5129266	0,4
TOTALES	511 (100,0)	46776902	1,1

La Rioja y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla no están representadas en esta tabla debido a que no hay ningún caso registrado de esta procedencia.
 (*) Datos expresados como n (%); (#) Tasa= casos/100.000 habitantes.

- 45 La Rioja y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla no están representadas en la tabla debido a que no hay ningún caso registrado de esta procedencia. Además del registro inicial del caso, el REDAAT permite su actualización periódica en fichas de seguimiento hasta el cierre del caso que sucede cuando el paciente se somete a trasplante pulmonar o fallece. Se dispone de datos de seguimiento de 225 individuos (44%). La mediana de seguimientos por paciente es de 2 (RIC:1.4) y la mediana de tiempo de seguimiento es de 36 meses (RIC:12-84). Los investigadores con un mayor número de casos notifican el seguimiento de sus pacientes con más frecuencia que los profesionales con un número menor de casos y acumulan un tiempo de seguimiento mayor (media de 64,4 meses para los investigadores con más de 40 casos frente a 34,7 meses para los investigadores con 1-2 casos). Ambas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,001$). Estos valores sólo reflejan los datos recogidos a partir de la creación de la base on line por lo que no tienen en cuenta el tiempo de seguimiento desde 1993 hasta 2001. En la tabla 6 se describe la distribución de los casos y seguimientos con mayor detalle.

Tabla 6. Distribución de los casos y seguimientos en función del perfil de registrador. Datos expresados como n (%)

Nº casos registrados	N (%)	Nº pacientes con seguimiento#	Nº medio de seguimientos/paciente (n,DE); (IC95%)	Rango	Tiempo medio de seguimiento Meses (DE)
>40	134 (26,2)	82 (62)	3,18 (2,5);(2,63-3,73)	1-10	64,4 (44,2)
11-40	128 (25)	65 (50,8)	4,68 (3,7); (3,76-5,59)	1-14	41,5 (36,5)
3-10	136 (26,6)	40 (29,4)	2,8 (2,7);(1,93-3,67)	1-11	34,9 (5,5)
1-2	113 (22,1)	38 (33,6)	2,5 (2,5); (1,62-3,28)	1-12	34,7 (34,9)
Total	511 (100)	225 (44)	3,4 (3); (3,02-3,82)	1-14	47,2 (41)

(#) Notificación de al menos un registro de seguimiento

5.1.2 Representatividad de la muestra

Sobre una población estimada en base a los estudios de prevalencia de 144.827 individuos Pi^*SZ (IC95%: 107.227-195.038) y de 12.026 individuos Pi^*ZZ (IC95%:7.788-18.493)⁷⁴ el REDAAT reúne 511 casos que representan el 0,1% del total.

Teniendo en cuenta los cálculos realizados por Blanco et al, que asume una penetrancia (porcentaje de individuos ZZ que desarrollan EPOC) del 60% en una población de 14.175.600 españoles entre 40-70 años, de los 12.026 Pi^*ZZ estimados, alrededor de la cuarta parte, es decir, 2526 (IC95%: 1.636-3.884) podrían padecer EPOC. Esto significaría que el REDAAT contiene información de cerca del 15% de los EPOC con déficit grave de AAT.

5.1.3 Calidad de los datos recogidos:

Se observa un elevado porcentaje de cumplimentación correcta en la mayoría de las variables. Sin embargo, los porcentajes disminuyen en los parámetros de función respiratoria que son fundamentales para el estudio de la evolución del enfisema.

En la tabla 7 se describe en detalle.

Tabla 7. Descripción de la notificación de datos por variables.

	Variable	Recogidos	%
Variables demográficas	Iniciales	511	100
	Fecha nacimiento	511	100
	Sexo	511	100
	Altura	489	96
	Peso	481	94
Variables clínicas	Motivo determinación	510	100
	Fenotipo	511	100
	Fecha diagnóstico	464	91
	Presentación clínica	511	100
	Edad inicio síntomas	362	71
	Síntoma principal	439	86
Tratamiento	Medicación EPOC	511	100
	OCD	511	100
	¿Ha recibido TS alguna vez?	511	100
	¿Dejó el tratamiento?	511	100
	Trasplante pulmonar	511	100
PFR	FEV ₁ preBD basal	462	90
	FVC preBD basal	441	86
	FEV ₁ postBD basal	427	84
	FVC postBD basal	408	80
	FEV ₁ preBD seguimiento	369	72
	FVC preBD seguimiento	366	72
	FEV ₁ postBD seguimiento	390	76
	FVC postBD seguimiento	386	76
KCO	144	28	
Otros parámetros	Determinación enzimas hepáticas	511	100
	Situación laboral	485	95
	Fallecimiento	511	100
Totales		511	

5.1.4 Comparación con el Registro Nacional de Trasplante Pulmonar

Según la información recibida del Registro Nacional de trasplantes entre los años 2000 y 2012, un total de 42 pacientes diagnosticados de DAAT han sido incluidos en las listas de espera (LE) de hospitales españoles para trasplante pulmonar. Esta cifra supone el 1,4% de todos los pacientes incluidos en LE para este tipo de trasplante en dicho periodo de tiempo (42/3.029). De ellos 2 (4,8%) fueron excluidos y 4 (9,5%) se encontraban en LE al acabar el 2012. En este periodo se han realizado un total de 36 trasplantes pulmonares.

En el REDAAT se han notificado 16 trasplantes que representan el 3,1% del total de pacientes incluidos en el REDAAT y el 44% del total de trasplantes realizados por DAAT según el RNT. De ellos, 14 tenían fenotipo Pi*ZZ y 2 eran portadores de variantes raras. Por lo tanto, existe una notable infranotificación del trasplante en el REDAAT.

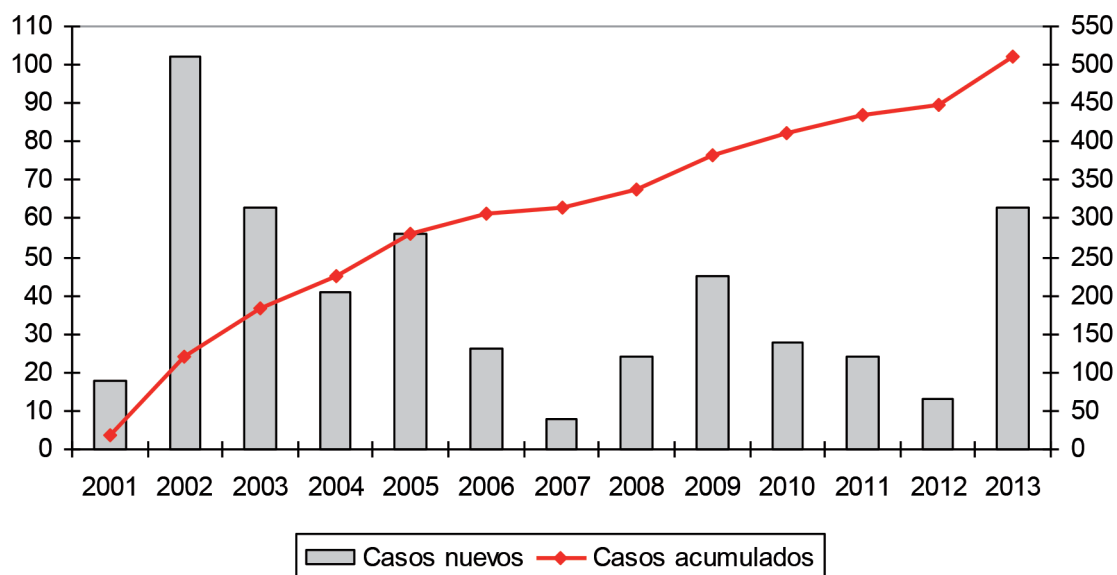
5.1.5 Validación de la notificación de los fallecimientos mediante el Índice Nacional de Defunciones (IND)

De los 59 fallecimientos que resultaban de comparar el listado del REDAAT con el IND, 25 se trataba de casos que formaban parte del registro en papel (anteriores al 2001) y que nunca fueron traspasados al registro on line. Su fallecimiento podría justificar esta falta de actualización cuando se puso en marcha el registro on line. En dos casos el fallecimiento había sido notificado en el REDAAT pero no constaba la fecha por lo tanto, se pudo completar esta información. Se detectaron 2 casos en los que había coincidencias de nombres y apellidos por ser muy frecuentes que fueron finalmente aclarados mediante la identificación a través del documento nacional de identidad.

En un caso, se detectó que se habían incluido seguimientos con fecha posterior a la muerte, que no estaba notificada, porque se estaba incluyendo información de otro paciente por coincidencia de iniciales y año de nacimiento y se rectificó este error. Se ha podido obtener información sobre 6 casos que habían fallecido pero no habían sido notificados. En el resto hasta llegar a 59 se ha verificado que la información contenida en el REDAAT era correcta. Además mediante este sistema, se pudo confirmar que el resto de pacientes incluidos en el REDAAT estaban vivos en la fecha de evaluación.

5.1.6 Evolución de REDAAT en el tiempo:

La media de casos registrados por año es de 39,3 (rango: 8-102). Sin embargo, se distinguen 3 fases bien diferenciadas. En el periodo desde la puesta en marcha de la web en 2001 hasta que se dio por concluido el traspaso de los casos registrados en papel a la base electrónica a finales del 2005, la media de casos por año fue de 56 (rango: 18-102). Le siguió el periodo de 2006 a 2008 que se caracterizó por la interrupción de la actividad registradora por el cambio de servidor y la renovación de la web durante el año 2007. En este segundo periodo la media de casos nuevos fue de 19,3 casos nuevos/año (rango: 8-26). Finalmente, la tercera fase (2009-2013) con una media de 34,6 casos nuevos/año (rango: 13-63).



5.2 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL REGISTRO

La población de pacientes incluida en el REDAAT se distribuyen de la siguiente forma según su edad en el momento del diagnóstico: 469 adultos (91,8%) y 42 niños (8,2%). En la tabla 8 se muestra la distribución de la población en función de su edad y fenotipo.

Tabla 8. Distribución de la población en función de su edad en el momento del diagnóstico.

	Adultos (n=469)	Niños (n=42)	Total (n=511)
ZZ	348 (74,2)	32 (76,2)	380 (74,4)
SZ	100 (21,3)	7 (16,7)	107 (20,9)
Otros	21 (4,5)	3 (7,1)	24 (4,7)

Resultados expresados como: n (%)

Del total de 511 individuos, se consideran casos cerrados 70 (13,7%) (2 sometidos a trasplante hepático, 16 sometidos a trasplante pulmonar de los cuales 8 fallecieron después del mismo), y 52 fallecidos.

5.2.1 Población pediátrica del REDAAT:

La población pediátrica se compone de 42 (8,3%) individuos que fueron diagnosticados antes de los 18 años. Los niños sumaban el 59,5% de los casos registrados frente a un 40,5% de niñas (25 frente a 17). La distribución por fenotipos era la siguiente: 32 (76,2%) eran Pi*ZZ; 7 (16,7) eran Pi*SZ y 3 (7%) portadores de variantes raras. La edad media de diagnóstico fue de 7,3 años (DE:6,2). El 33,3% de los niños se encontraba asintomático y un 45% presentaba algún tipo de síntoma respiratorio. La edad media de inicio de los síntomas fue de 8,7 años (DE:7). La enfermedad hepática fue el motivo para la determinación del DAAT en el 47,6% de los casos, seguida por el cribado familiar que supuso el 28,6% de los casos. La sintomatología más frecuente fue tos productiva (16,7%), seguida de ataques de disnea (11,9%) y disnea de esfuerzo (9,5%).

En la tabla 9 se describen el motivo de determinación y la sintomatología de forma detallada.

En cuanto a la evolución, se inició tratamiento sustitutivo en la edad adulta en un caso y se sometió a trasplante hepático a un paciente durante la edad pediátrica.

Tabla 9. Motivo para la determinación del DAAT y sintomatología en la población pediátrica (n=42).

Motivo		Síntoma principal	
Enfermedad pulmonar	6 (14,6)	Tos	3 (9,1)
Enfermedad hepática	20 (48,8)	Tos productiva	7 (16,7)
Otra enfermedad	1 (2,4)	Disnea de reposo	0
Cribado familiar	12 (29,3)	Disnea de esfuerzo	4 (9,5)
Otros	2 (4,9)	Ataque de disnea	5 (11,9)
No consta	1 (2,4)	Asintomático	14 (33,3)
		No consta	9 (21,4)

Datos expresados como n (%)

5.2.2 Población adulta portadora de variantes poco frecuentes

La población adulta portadora de variantes poco frecuentes está constituida por 21 (4,5%) individuos portadores de al menos una variante rara. El 14% eran heterocigotos compuestos entre la variante normal M y una variante rara; el 47,6% eran portadores de una variante anormal frecuente (S o Z) y una rara y el 33% presentaban una combinación de dos variantes raras (tabla 10). En la tabla 11 se muestran las principales características de ese grupo de pacientes.

Tabla 10. Número de casos y combinaciones de variantes detectadas:

	M	S	Z	Malton	Otros	Total, n (%)
Palermo	-	1	2	-	-	3 (14,3)
Malton	1	1	2	1	1 (I)	6 (28,6)
Y _{Barcelona}	-	-	-	-	1 (Y _{Barcelona})	1 (4,8)
Wrexham	-	-	1	-	-	1 (4,8)
Procida	1	-	-	-	-	1 (4,8)
Porto	-	-	-	-	2 (Q0 _{Madrid})	2 (9,5)
Lowell	-	1	1	-	-	2 (9,5)
Clayton	-	-	-	1	-	1(4,8)
Indeterminado	1	-	1	-	1	3 (14,3)
Total	3 (14,3)	3 (14,3)	7 (33,3)	2 (9,5)	5 (23,8)	21

Tabla 11. Características de la población portadora de variantes poco frecuentes

Variable	N (%)
Edad media actual (años)*	54,4 (12,6)
Sexo (varones)	14 (66,7)
Tabaquismo:	
Nunca fumador	5 (23)
Fumador activo	1 (4,8)
Exfumador	15 (71,4)
Nº cig/día*	20,4 (8,8)
Consumo acumulado (paq/año)*	28,4 (20,9)
Edad de inicio*	17,4 (2,2)
Edad de abandono*	43,5 (11,1)
Edad en el momento del diagnóstico (años)*	46,4 (11,4)
Edad de inicio de los síntomas*	35,3 (15,3)
Motivo de la determinación de la AAT	
Enfermedad pulmonar	14 (66,7)
Enfermedad hepática	1 (4,8)
Otra enfermedad	1 (4,8)
Cribado familiar	2 (9,5)
Cribado poblacional	0
Otro	3 (14,3)

Variable	N (%)
Presentación clínica	
Bronquitis crónica	6 (28,6)
Enfisema	13 (61,9)
Asma	4 (19)
Otra	3 (14,3)
Sintomatología principal	
Tos no productiva	1 (4,8)
Tos productiva	1 (4,8)
Disnea de reposo	0
Disnea de esfuerzo	13 (61,9)
Ataque de disnea	3 (14,3)
Asintomático	3 (14,3)
Antecedente de neumonía	4 (19)
Bronquiectasias	5 (23,8)
FEV ₁ medio basal (L)	2,19 (1,25)
FVC medio basal (L)	3,39(1,19)
Casos con FEV ₁ >80%	7 (33,3)
Medicación para la neumopatía	14 (66,7)
Oxigenoterapia	2 (9,5)
Tratamiento sustitutivo	5 (23,8)
No trabaja debido a su enfermedad pulmonar ⁺	11 (19%)
Trasplante	2 (9,5)
Fallecimiento	3 (14,3)

(*) Datos expresados como media (DE)

(+) Población entre 18 años y 65 años

La población adulta portadora de variantes poco frecuentes está constituida por 21 (4,5%) individuos portadores de al menos una variante rara. El 14% eran heterocigotos compuestos entre la variante normal M y una variante rara; el 47,6% eran portadores de una variante anormal frecuente (S o Z) y una rara y el 33% presentaban una combinación de dos variantes raras (tabla 10). En la tabla 11 se muestran las principales características de ese grupo de pacientes.

5.2.3 Población adulta portadora de los fenotipos Pi*ZZ y Pi*SZ

La población adulta portadora de los fenotipos Pi*ZZ o Pi*SZ está formada por 448 individuos, de los cuales 269 (60%) son varones: 213 (61,2%) con fenotipo Pi*ZZ y 56 (56%) Pi*SZ. No existen diferencias significativas en la distribución de fenotipos por sexo. El motivo de determinación más frecuente en

ambos grupos es la enfermedad pulmonar (73,6 y 46%, respectivamente) seguidos del cribado familiar (17,8 y 22% respectivamente). Al margen del motivo que llevó al estudio del DAAT, un total de 364 (81%) de los individuos adultos incluidos en el REDAAT presentaba alguna enfermedad pulmonar, especialmente la población Pi*ZZ: 305 (87,6%) frente a 59 (59%) de los Pi*SZ ($p < 0,001$).

En la tabla 12 se describen las principales características de ambos fenotipos.

Tabla 12. Características principales de la población adulta Pi*ZZ y Pi*SZ.

Variable	Pi*ZZ (n=348)	Pi*SZ (n=100)	Total (n=448)	P
Edad media actual (n=448)	57,6 (11,3)	57 (14,8)	57,4 (12,2)	0,71
Sexo (varones)* (n=448)	213 (61,2)	56 (56)	269 (60)	0,34
IMC (kg/cm ²) (n=424)	25,2 (3)	25,8 (3)	25,3 (3)	0,18
Tabaquismo:				
Nunca fumador	51 (14,7)	22 (22)	73 (16,3)	
Fumador activo	25 (7,2)	15 (15)	40 (8,9)	0,006
Exfumador	272 (78,2)	63 (63)	335 (74,8)	
Nº cig/día*	20,7 (10)	23,4 (15)	21,3 (11,3)	0,18
Consumo acumulado (paq/año)*	24,4 (15,8)	36 (29,8)	26,8 (20)	0,009
Edad de inicio (años)*	18,7 (5,9)	17,8 (4)	18,5 (5,6)	0,26
Edad de abandono (años)*	40,9 (8,6)	47,3 (12,2)	41,1 (9,1)	<0,001
Edad de diagnóstico (años)	46,5 (11,7)	49,7 (15,1)	47,3 (12,7)	0,056
Edad de inicio de los síntomas (años)	37,8 (13,3)	40,3 (20,2)	38,2 (14,6)	0,38
Motivo determinación				
Enfermedad Pulmonar	256 (73,6)	46 (46)	302 (67,4)	
Enfermedad Hepática	13 (3,7)	20 (20)	33 (7,4)	
Otra	5 (1,4)	4 (4)	9 (2)	<0,001
Cribado familiar	62 (17,8)	22 (22)	84 (18,8)	
Cribado poblacional	2 (0,6)	0	2 (0,4)	
Otro	9 (2,6)	8 (8)	17 (3,8)	
No consta	1 (0,3)	0	1 (0,2)	
Presentación clínica				
Bronquitis crónica	143 (41,1)	32 (32)	175 (39)	0,10
Enfisema	273 (78,4)	41 (41)	314 (70)	<0,001
Asma	60 (17,2)	20 (20)	80 (17,9)	0,52
Bronquiectasias	112 (32,2)	18 (18)	130 (29)	0,006
Otra	37 (10,6)	10 (10)	47 (10,9)	0,85
Síntoma principal				
Tos no productiva	10 (3,4)	7 (8)	17 (4,4)	
Tos productiva	42 (14,1)	11 (12,6)	53 (13,8)	
Disnea de reposo	11 (3,7)	0	11 (2,9)	<0,001
Disnea de esfuerzo	201 (67,5)	33 (37,9)	234 (60,8)	
Ataque de disnea	17 (5,7)	7 (8)	24 (6,2)	
Asintomático	17 (5,7)	29 (33,3)	46 (11,9)	

Variable	Pi*ZZ (n=348)	Pi*SZ (n=100)	Total (n=448)	P
Antecedente de neumonía	95 (27,3)	18 (18)	113 (25,2)	0,059
Bronquiectasias	112 (32)	18 (18)	130 (29)	0,006
FEV ₁ medio basal (L)	1,9 (1,03)	2,75 (1,3)	2,1(1,2)	<0,001
FVC medio basal (L)	3,4 (1,2)	3,76 (1,3)	3,5 (1,2)	0,014
FEV ₁ medio basal (%)	59,1 (32,1)	82,9 (34,2)	64,4 (34)	<0,001
Casos con FEV ₁ >80%	86 (25,3)	60 (61,9)	146 (33,4)	<0,001
Medicación para la neumopatía	270 (77,6)	47 (47)	317 (91)	<0,001
Oxigenoterapia	49 (14,1)	13 (13)	62 (17,8)	0,464
Tratamiento sustitutivo	158 (45,4)	5 (5)	163 (36,4)	<0,001
No trabaja por su neumopatía	64 (36,6)	9 (26,5)	73 (33,3)	0,073
Trasplante	14	0	14	-
Fallecimiento	54	4	58	0,002

Datos expresados como n (%)

(*) Datos expresados como n (DE)

5.2.3 Descripción de la población adulta con fenotipo Pi*ZZ

A continuación se presentan las principales características basales de la población Pi*ZZ. Para ello se han realizado comparaciones en función de los parámetros considerados más importantes para la comprensión de la historia natural de la enfermedad pulmonar asociada al déficit grave de AAT.

Comparación de la población adulta Pi*ZZ y Pi*SZ (caso índice vs caso no índice):

En la tabla 13 se indica la distribución de la población en función de su condición de caso índice y en la tabla 14 se comparan las características de los casos índice frente a los no índice.

Tabla 13. Distribución en función de la clasificación como caso índice-no índice:

Tipo de caso	Motivo determinación	ZZ	SZ	Total
Índice	Enfermedad pulmonar	256 (84,8)	46 (15,2)	302 (70,4)
	Enfermedad Hepática	13 (30,2)	20 (46,5)	43 (10)
No índice	Cribado familiar	62 (73,8)	22 (26,2)	84 (19,6)
Total		331 (77,2)	88 (20,5)	429 (100)

Datos expresados como n (%)

Tabla 14. Características principales de la población adulta Pi*ZZ (caso índice vs caso no-índice)

Variable	Caso índice	Caso no índice	P
Edad media actual (años)	58,9 (10,4)	54 (12,2)	0,002
Sexo (varones)*	167 (65,2)	27 (43,5)	0,002
IMC (kg/cm2)	25 (4,1)	25,6 (4)	0,3
Tabaquismo:			
Nunca fumador	30 (11,7)	10 (16,1)	
Fumador activo	18 (7)	6 (9,7)	0,46
Exfumador	208 (81,3)	46 (74,2)	
Nº cig/día*	21,6 (10,1)	16,7 (7,4)	0,02
Consumo acumulado (paq/año)*	25,4 (16)	18,2 (13,4)	0,049
Edad de inicio (años)*	18,6 (5,7)	20 (7,6)	0,25
Edad de abandono (años)*	40,6 (7,6)	35,7 (8,9)	0,35
Edad de diagnóstico (años)	48,14 (10,6)	38,49 (11,7)	<0,001
Edad de inicio de los síntomas (años)	37,9 (13)	36,7 (12,8)	0,002
Presentación clínica			
Bronquitis crónica	121 (47,3)	15 (24,2)	0,001
Enfisema	229 (89,5)	30 (48,4)	<0,001
Asma	43 (16,8)	14 (22,6)	0,29
Bronquiectasias	88 (34,4)	18 (29)	0,42
Otra	28 (10,9)	5 (8,1)	0,51
Síntoma principal			
Tos no productiva	6(2,5)	4(9,5)	
Tos productiva	37 (15,6)	4 (9,5)	
Disnea de reposo	10 (4,2)	0	<0,001
Disnea de esfuerzo	171 (72,2)	20 (47,6)	
Ataque de disnea	11 (4,6)	4(9,5)	
Asintomático	2 (0,8)	10 (23,8)	
Antecedente de neumonía	83 (32,4)	9 (14,5)	0,005
FEV ₁ medio basal (L)	1,58 (0,7)	2,87(1,2)	<0,001
FVC medio basal (L)	3,19 (1,1)	3,9 (1,3)	<0,001
FEV ₁ medio basal (%)	47,4 (23,5)	76,2(32,6)	<0,001
Casos con FEV ₁ >80%	25 (10)	43 (70,5)	<0,001
Medicación para la neumopatía	232 (90,6)	26 (41,9)	<0,001
Oxigenoterapia	44 (17,2)	4 (6,5)	0,03
Tratamiento sustitutivo	139 (54,3)	16 (25,8)	<0,001
Trasplante	12 (4,7)	2 (3,2)	0,62
Fallecimiento	45 (17,6)	2 (3,2)	0,004

Datos expresados como n(%)

(*)Datos expresados como n(DE)

Tabla 15. Comparación de la población adulta Pi*ZZ en función de la afectación del FEV₁

Variable	FEV ₁ <80% N=254	FEV ₁ >80% N=86	P
Edad media actual	56,4(7,6)	54,6 (14,2)	0,33
Sexo (varones)*	171 (67,3)	35 (40,7)	<0,001
IMC (kg/cm ²)	24,8 (3,9)	25,4(4,5)	0,38
Tabaquismo:			
Nunca fumador	29 (11,4)	22 (25,6)	
Fumador activo	18 (7,1)	6 (7)	0,006
Exfumador	207 (81,5)	58 (67,4)	
Nº cig/día*	23,8 (11,1)	19 (10,3)	0,045
Consumo acumulado (paq/año)*	28 (18,5)	20,5 (19,3)	0,10
Edad de inicio (años)*	18,9 (6,3)	18 (4,9)	0,49
Edad de abandono (años)*	42,2 (7,1)	35,5 (9,6)	0,001
Edad de diagnóstico (años)	45,8(9)	42,7(14,7)	0,12
Edad de inicio de los síntomas (años)	36,3 (10,7)	36,4 (17,4)	0,98
Motivo determinación			
Enf. Pulmonar	224 (88,2)	25 (29,1)	
Enf. Hepática	7 (2,8)	6 (7)	
Otra	2 (0,8)	3 (3,5)	
Cribado familiar	18 (7,1)	43 (50)	<0,001
Cribado poblacional	0	2 (2,3)	
Otro	2 (0,8)	7 (8,1)	
No consta	1 (0,4)	0	
Presentación clínica			
Bronquitis crónica	124 (48,8)	13 (15,1)	<0,001
Enfisema	232 (91,3)	34 (39,5)	<0,001
Asma	39 (15,4)	18 (20,9)	0,15
Bronquiectasias	84 (33,1)	26 (30,2)	0,37
Síntoma principal			
Tos no productiva	6 (2,5)	4 (6,9)	
Tos productiva	29 (12,2)	13 (22,4)	
Disnea de reposo	8 (3,4)	2 (3,4)	<0,001
Disnea de esfuerzo	184 (77,6)	15 (25,9)	
Ataque de disnea	10 (4,2)	7 (12,1)	
Asintomático	0	17 (29,3)	
Antecedente de neumonía	74 (29,1)	21 (24,4)	0,24
FEV ₁ medio basal (L)	1,1 (0,42)	3,2 (1)	<0,001
FVC medio basal (L)	2,9 (1,1)	4,1 (1,7)	<0,001
FEV ₁ medio basal (%)	28,3 (10,9)	93,4 (21,7)	<0,001
Medicación para la neumopatía	235 (92,5)	31 (36)	<0,001
Oxigenoterapia	46 (18,1)	3 (3,5)	<0,001
Tratamiento sustitutivo	143 (56,3)	10 (11,6)	<0,001
No trabaja por su neumopatía	64 (25,2)	0	<0,001
Trasplante	7 (2,8)	6 (7)	0,080
Fallecimiento	48 (18,9)	4 (4,7)	0,001

Comparación de la población adulta en función del FEV₁ y la KCO

Se dispone de información sobre la KCO de 144 individuos adultos con fenotipos PI*SZ y PI*ZZ. Los valores medios de KCO son de 72,8% (DE:26; rango:15-136). Existen 38 pacientes con parámetros discordantes: 19 con FEV₁>80% y KCO<80% sugestivo de enfisema y 19 FEV₁<80% y KCO>80% sugestivo de enfermedad de vía aérea.

La población Pi*ZZ con datos sobre la KCO consta de 101 casos. De éstos, la KCO media es de 68,1% (DE:25,7) y un rango:16-136.

Comparación de la población adulta Pi*ZZ en función del diagnóstico de bronquiectasias:

Un total de 112 (32,2%) pacientes tenían el diagnóstico de bronquiectasias. Existe una mayor proporción de mujeres con este diagnóstico que varones: 52 (38%) de las mujeres frente a 60 (28,2%), p=0,04. Los pacientes con diagnóstico de bronquiectasias presentaron una edad media significativamente superior: 61 años (DE:11,6) frente a 55,9 años (DE:10,7), p=<0,001. Así mismo, su edad era significativamente mayor en el momento del diagnóstico: 48,9 años (DE:12,4) frente a 45,2 años (11,2), p=0,009. Sin embargo, no se observan diferencias en los parámetros relacionados con el tabaquismo o la edad de inicio de los síntomas respiratorios. Un total de 90 (32,9%) de los pacientes con enfisema tienen además bronquiectasias frente a 22 (29%) de pacientes con enfisema sin bronquiectasias. En la tabla 15 se comparan las características de pacientes en función del diagnóstico de bronquiectasias.

Tabla 16. Características de los pacientes en función del diagnóstico de bronquiectasias

Variable	No bronquiectasias N=236	Bronquiectasias N=112	P
Edad media actual (años)	55,9 (10,7)	61 (11,6)	<0,001
Sexo (varones)*	153 (64,8)	60 (53,6)	0,04
IMC (kg/cm ²)	25,3 (4,1)	25,1 (3,9)	0,65
Tabaquismo:			
Nunca fumador	25 (10,6)	26 (23,2)	
Fumador activo	19 (8,1)	6 (5,4)	0,001
Exfumador	192 (81,4)	80 (71,4)	
Nº cig/día*	20,2 (9,4)	21,9 (11,5)	0,31
Consumo acumulado (paq/año)*	23,6 (15,9)	26,7 (15,3)	0,23
Edad de inicio (años)*	18,8 (5,8)	18,5 (6,2)	0,70
Edad de abandono (años)*	40,7 (8,5)	41,4 (9)	0,60
Edad de diagnóstico (años)	45,2 (11,1)	48,9 (12,4)	0,009
Edad de inicio de los síntomas (años)	36,9 (12,4)	39,2 (14,6)	0,15
Motivo determinación			
Enf. Pulmonar	168 (71,2)	88 (78,6)	
Enf. Hepática	10 (4,2)	2 (2,7)	
Otra	2 (0,8)	3 (2,7)	0,19
Cribado familiar	44 (18,6)	18 (16,1)	
Cribado poblacional	2 (0,8)	0	
Otro	9 (3,8)	0	
No consta	1 (0,4)	0	

Variable	No bronquiectasias N=236	Bronquiectasias N=112	P
Presentación clínica			
Bronquitis crónica	93 (39,4)	50 (44,6)	0,35
Enfisema	183 (77,5)	90 (80,4)	0,55
Asma	46 (19,5)	14 (12,5)	0,11
Otra	24 (10,2)	13 (11,6)	0,68
Síntoma principal			
Tos no productiva	6 (3,1)	4 (3,8)	
Tos productiva	11 (5,7)	31 (29,5)	
Disnea de reposo	8 (4,1)	3 (2,9)	<0,001
Disnea de esfuerzo	142 (73,6)	59 (56,2)	
Ataque de disnea	12 (6,2)	2 (4,8)	
Asintomático	14 (7,1)	3 (2,9)	
Antecedente de neumonía	54 (22,9)	41 (36,6)	0,007
FEV ₁ medio basal (L)	1,98 (1,08)	1,78 (0,89)	0,09
FVC medio basal (L)	3,56 (1,2)	3,09 (1,09)	0,001
FEV ₁ medio basal (%)	55,1 (33,7)	56,7 (31,6)	0,67
Casos con FEV ₁ >80%	60 (26,1)	26 (23,6)	0,63
Medicación para la neumopatía	175 (74,2)	95 (84,8)	0,03
Oxigenoterapia	36 (15,3)	13 (11,6)	0,36
Tratamiento sustitutivo	106 (44,9)	52 (45,4)	0,79
Trasplante	8 (3,4)	6 (5,4)	0,38
Fallecimiento	37 (15,7)	17 (15,2)	0,90

Comparación de la población adulta Pi*ZZ en función del antecedente de neumonía:

El antecedente de neumonía estaba presente en 95 (27,3%) de los registros. No se relacionó de forma significativa con el sexo, la edad de diagnóstico del DAAT ni con los parámetros relacionados con el tabaquismo. Aunque la disnea de esfuerzo es el síntoma predominante en ambos grupos, el grupo con antecedentes de neumonía presenta tos productiva en un porcentaje superior (27,1 frente a 8,9). En 41 (11,8%) casos concurren el diagnóstico de bronquiectasias con el antecedente de neumonía. En la tabla 16 se describen las características de ambos grupos.

Tabla 17. Características de la población en función del antecedente de neumonía

Variable	No neumonía (n=253)	Neumonía (n=95)	P
Edad media actual (años)	56,9 (11,1)	59,5 (11,6)	0,09
Sexo (varones)*	161 (63,6)	52 (54,7)	0,13
IMC (kg/cm2)	25,5 (4)	24,6 (4,2)	0,09
Tabaquismo:			
Nunca fumador	40 (15,8)	11(11,6)	
Fumador activo	20 (7,9)	5 (5,3)	0,38
Exfumador	193 (76,3)	79 (83,2)	
Nº cig/día*	20,3 (10,1)	21,5 (9,9)	0,46
Consumo acumulado (paq/año)*	23,8 (15,4)	25,8 (16,8)	0,41
Edad de inicio (años)*	18,3 (5,1)	19,8 (7,4)	0,14
Edad de abandono (años)*	40,4 (8,4)	42,24 (9)	0,15
Edad de diagnóstico (años)	45,8 (11,5)	48,2 (12,2)	0,10
Edad de inicio de los síntomas (años)	37,8 (12,7)	37,7 (14,6)	0,96
Motivo determinación			
Enf. Pulmonar	173 (68,4)	83 (87,4)	
Enf. Hepática	11 (4,3)	2 (2,1)	
Otra	5 (2)	0	0,034
Cribado familiar	53 (20,9)	9 (9,5)	
Cribado poblacional	2 (0,8)	0	
Otro	8 (3,2)	1 (1,1)	
No consta	1 (0,4)	0	
Presentación clínica			
Bronquitis crónica	100 (39,5)	43 (45,3)	0,33
Enfisema	197 (77,9)	76 (80)	0,67
Asma	46 (18,2)	14 (14,7)	0,45
Bronquiectasias	71 (28,1)	41 (43,2)	0,007
Otra	20 (7,9)	17 (17,9)	0,007
Síntoma principal			
Tos no productiva	6 (2,8)	4(4,7)	
Tos productiva	19 (8,9)	23 (27,1)	
Disnea de reposo	7 (3,3)	4 (4,7)	0,001
Disnea de esfuerzo	152 (71,4)	49 (57,6)	
Ataque de disnea	15 (7)	2 (2,4)	
Asintomático	14 (6,5)	3 (3,5)	
FEV ₁ medio basal (L)	1,98(1,06)	1,74 (0,93)	0,06
FVC medio basal (L)	3,51 (1,17)	3,12 (1,3)	0,009
FEV ₁ medio basal (%)	56,3 (34,6)	53,9 (28,5)	0,56
Casos con FEV ₁ >80%	65 (26,5)	21 (22,1)	0,40
Medicación para la neumopatía	190 (75,1)	80 (84,2)	0,07
Oxigenoterapia	26 (10,3)	23 (24,2)	0,001
Tratamiento sustitutivo	111 (43,9)	47 (49,5)	0,35
Trasplante	8 (3,2)	6 (6,3)	0,18
Fallecimiento	32 (12,6)	22 (23,2)	0,02

5.3 COMPARACIÓN DE LA POBLACIÓN ADULTA PI*ZZ EN FUNCIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE TRATAMIENTO SUSTITUTIVO Y LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TRATADOS

Un total de 158 (45,4%) pacientes habían recibido tratamiento sustitutivo en algún momento desde su inclusión en el REDAAT. Además 11 casos (3,2%) cumplían los criterios establecidos en la normativa⁷⁹ pero no hay constancia en el REDAAT de su prescripción. A continuación se comparan los individuos Pi*ZZ en función de la utilización de TS.

Tabla 18. Características de la población adulta Pi*ZZ tratada con TS o no tratada

Variable	Sin TS	Con TS	P
Edad media actual	56,8 (12,9)	58,7 (8,2)	0,15
Sexo (varones)*	106 (55,8)	107 (67,7)	0,02
IMC (kg/cm2)	25,5 (3,7)	24,6 (4,2)	0,09
Tabaquismo:			
Nunca fumador	34(17,9)	17 (10,8)	
Fumador activo	17 (8,9)	8 (5,1)	0,046
Exfumador	139 (73,2)	133 (84,2)	
Nº cig/día*	18,9(9,4)	22,3 (10,3)	0,013
Consumo acumulado (paq/año)*	23,2 (15,2)	25,5 (16,3)	0,32
Edad de inicio (años)*	18,3 (5,1)	19,8 (7,4)	0,14
Edad de abandono (años)*	40,6 (9,7)	41,3 (7,3)	0,53
Edad de diagnóstico (años)	46,8 (13,2)	46,2 (9,7)	0,65
Edad de inicio de los síntomas (años)	38,6 (14,5)	37,1 (12)	0,36
Motivo determinación			
Enf. Pulmonar	117(61,6)	139 (88)	
Enf. Hepática	11 (5,8)	2 (1,3)	
Otra	4 (2,1)	1 (0,6)	
Cribado familiar	46 (24,2)	16 (10,1)	<0,001
Cribado poblacional	2 (1,1)	0	
Otro	9 (4,7)	0	
No consta	1 (0,5)	0	
Presentación clínica			
Bronquitis crónica	62 (32,6)	81 (51,3)	<0,001
Enfisema	124(65,3)	149 (94,3)	<0,001
Asma	36 (18,9)	24 (15,2)	0,36
Bronquiectasias	60 (31,6)	52 (32,9)	0,79
Síntoma principal			
Tos no productiva	6 (3,9)	4 (2,8)	
Tos productiva	28 (18,1)	14 (9,8)	
Disnea de reposo	7 (3,9)	5 (3,5)	<0,001
Disnea de esfuerzo	90 (58,1)	111 (77,6)	
Ataque de disnea	8 (5,2)	9 (6,3)	
Asintomático	17 (11)	0	

Variable	Sin TS	Con TS	P
Antecedente de neumonía	48 (25,3)	47 (29,7)	0,35
Bronquiectasias	60 (31,6)	52 (32,9)	0,79
FEV ₁ medio basal (L)	2,3 (1,1)	1,5 (0,6)	<0,001
FVC medio basal (L)	3,6(1,3)	3,1 (1,1)	<0,001
FEV ₁ medio basal (%)	73,5 (30,6)	42,2 (20,2)	<0,001
Medicación para la neumopatía	128 (67,4)	142 (89,9)	<0,001
Oxigenoterapia	19 (10)	30 (19)	<0,016
Trasplante	3 (1,6)	11 (7)	0,011
Fallecimiento	13 (6,8)	41 (25,9)	<0,001

5.4 EVALUACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se dispone de datos funcionales evolutivos de un total de 343 individuos (67%). Se ha analizado la caída anual de FEV₁ en un total de 266 individuos Pi*ZZ, 62 individuos Pi*SZ y 15 portadores de variantes raras y además en la población Pi*ZZ se ha comparado esta pérdida de FEV₁ en función de algunas características asociadas con anterioridad a peor pronóstico.

Tabla 19. Evolución funcional de la población adulta. Resultados expresados como media (DE).

	Δ FEV ₁ (ml/año)	P
Fenotipo:		
Pi*ZZ	-23 (142,8)	0,80
Pi*SZ	-18 (130,8)	
Otro	-1,3 (52,97)	-
Población adulta con fenotipo Pi*ZZ		
Tipo de caso		
Índice	-27,4 (144,9)	0,37
No índice	-6,9 (125,4)	
Bronquiectasias		
Si	-9,6 (162,9)	0,25
No	-30,7 (129,7)	

	ΔFEV_1 (ml/año)	P
Antecedente de neumonía		
Si	-40,4 (117,8)	0,21
No	-16,1 (151,2)	
Prescripción de TS		
Si	-31,6 (100,4)	0,35
No	15,3 (171,9)	
Estatus vital		
Vivo	-21,1 (149,5)	0,60
Fallecido	-33,4 (95)	

En los gráficos 2, 3 y 4 se presenta en detalle la caída del FEV_1 según el fenotipo.

Gráfico 2. ΔFEV_1 de la población de individuos Pi*ZZ

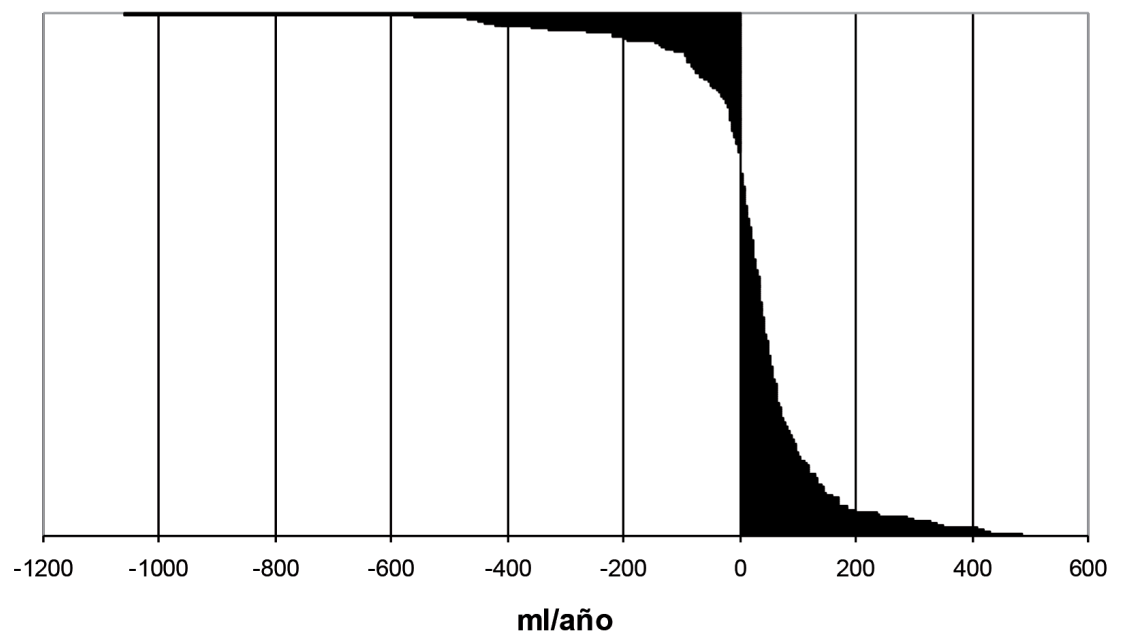


Gráfico 3. ΔFEV_1 de la población de individuos Pi*SZ

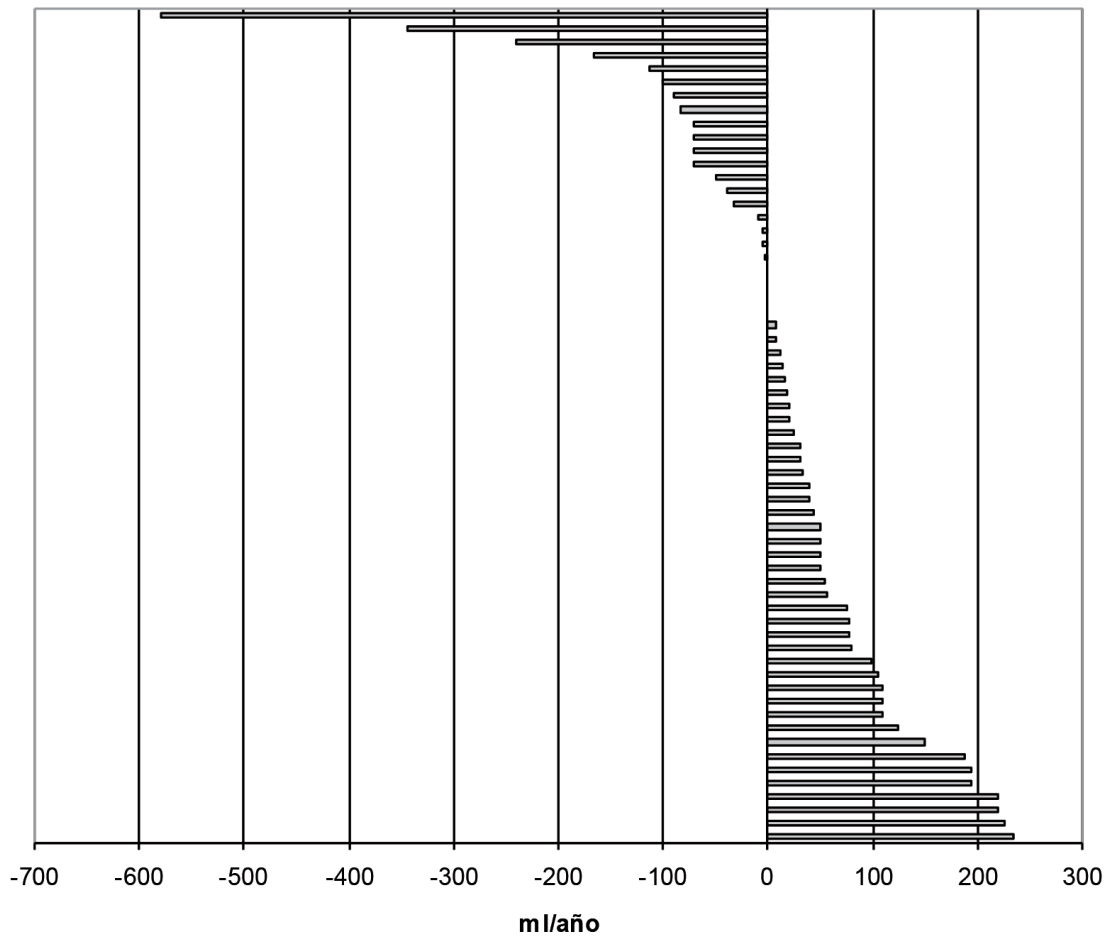
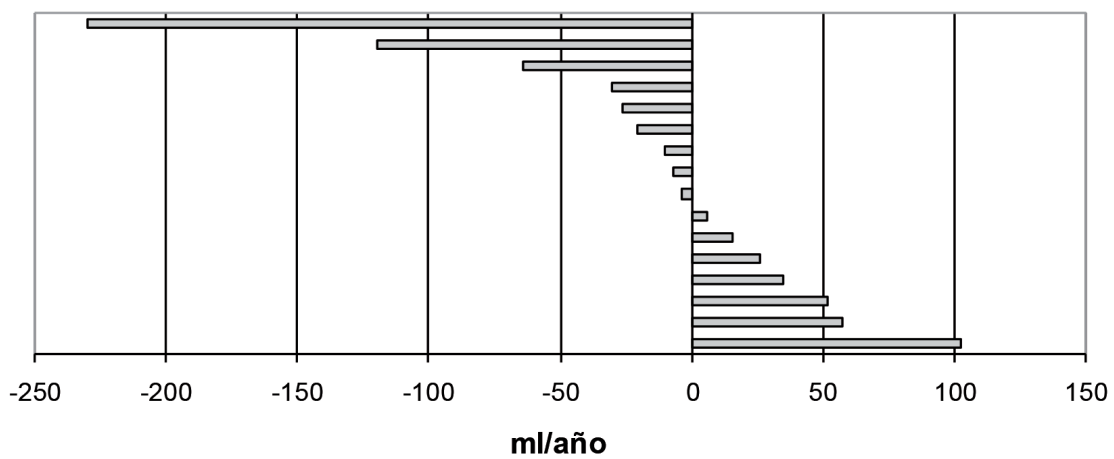


Gráfico 4. ΔFEV_1 de la población de individuos Pi*poco frecuentes



63 5.5 MORTALIDAD

La edad media de fallecimiento fue de 59 años (DE: 10). La proporción de varones entre los fallecidos fue del 74,1%. Se observó una edad media de diagnóstico significativamente superior a los individuos vivos: 51,2 años (DE: 12,2) vs 45,8 (11,5) ($p < 0,001$). La presentación clínica principal fue el enfisema en 222 casos (75,5%). Los parámetros de función respiratoria basales fueron significativamente inferiores entre los fallecidos que en el resto: FEV₁ basal medio 1,23 L (DE: 0,62), FVC basal media 2,76 L (DE: 1,21) ($p < 0,001$).

El tiempo medio de supervivencia tras la inclusión en el registro mostró una mediana de 110,2 meses (IC 95%: 96,6 – 122,9) con independencia del fenotipo y de 131,8 meses (IC 95%: 112,2 – 149,8) en los individuos Pi*ZZ. El análisis multivariado muestra que el FEV₁ basal $> 80\%$ y la edad son variables relacionadas con mortalidad y trasplante (HR=0,476; IC95% 0,321-0,706; $p < 0,001$) y (HR=1,091; IC95% 1,054-1,130; $p < 0,001$) respectivamente). Independientemente del FEV₁ basal o la edad, los pacientes que han tenido neumonía tienen más riesgo de muerte o trasplante (HR=2,077, IC95% 1,036-3,820; $p = 0,007$). La presencia de bronquiectasias no se relacionan con la mortalidad o el trasplante.

En los gráficos 5 a 8 se presentan las curvas de mortalidad en función de los parámetros mencionados.

Gráfico 5. Supervivencia de toda la población incluida en el REDAAT

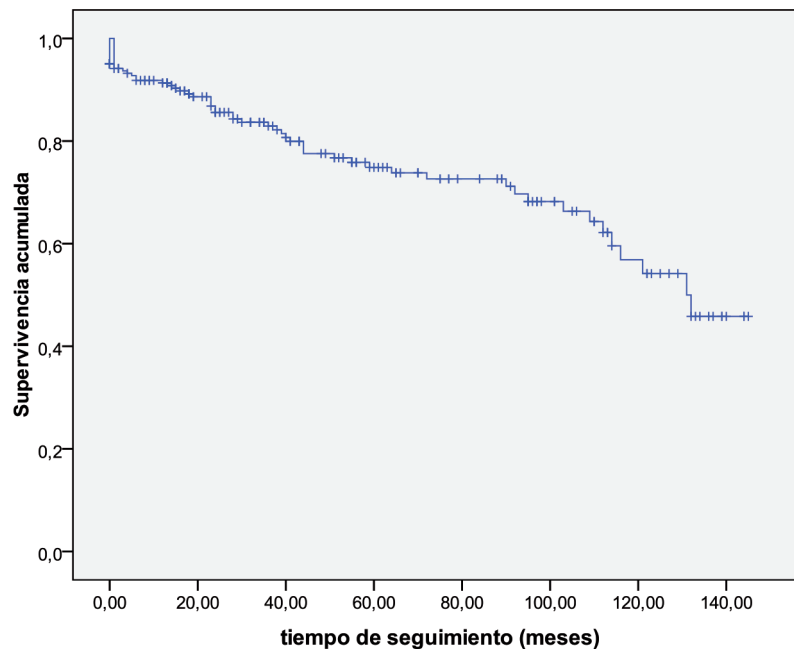


Gráfico 6. Supervivencia de la población Pi*ZZ

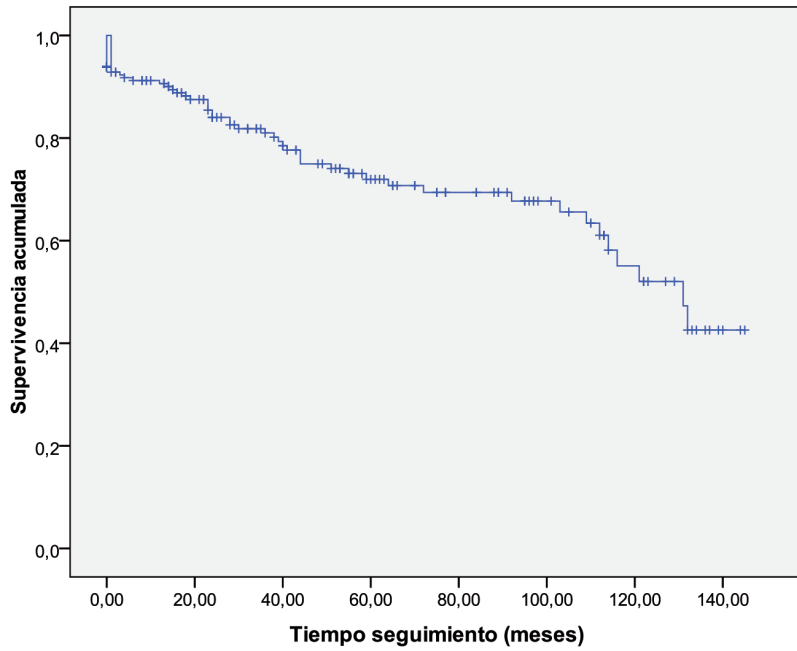
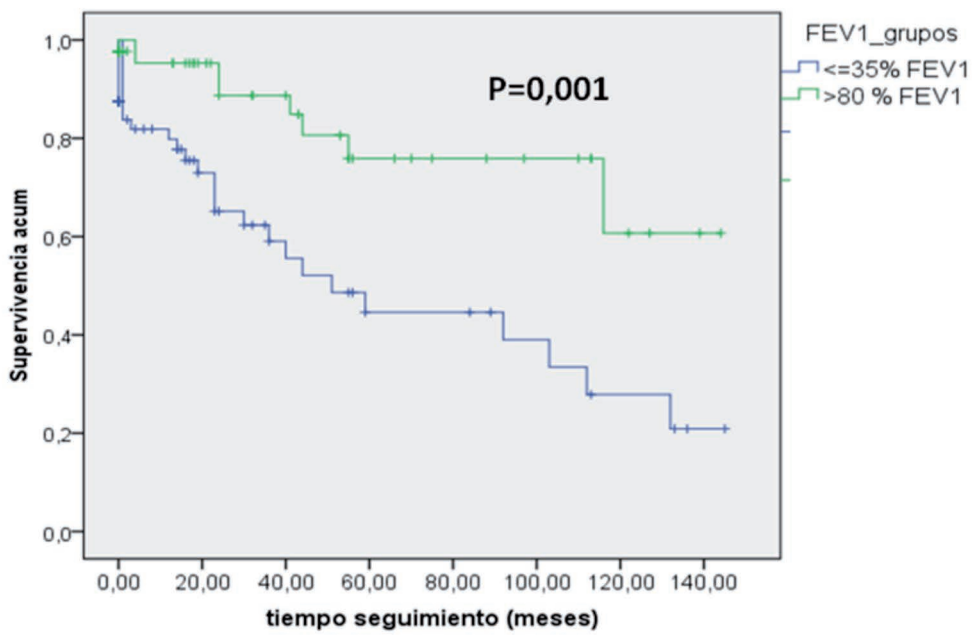
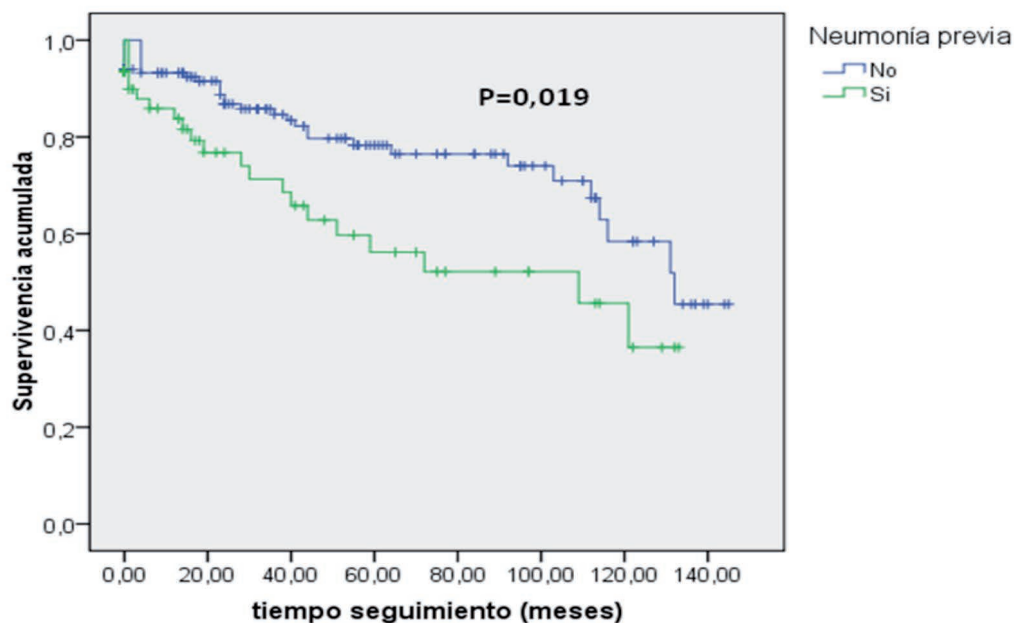


Gráfico 7. Supervivencia de la población Pi*ZZ en función del FEV₁



65 Gráfico 8. Supervivencia de la población Pi*ZZ en función del antecedente de neumonía



5.6 COMPARACIÓN DE LA POBLACIÓN DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL REDAAT CON EL RESTO DE PACIENTES PERTENECIENTES AL REGISTRO INTERNACIONAL (AIR)

El Registro Internacional de Déficit de alfa-1 antitripsina cuenta con un total de 4579 pacientes adultos incluidos. En la tabla 20 se representa la distribución de casos por países y en la tabla 21 se detallan las características de la población española y la de AIR.

Tabla 20. Distribución de los casos registrados en AIR según su país de procedencia

País	N	Varones	Pi*ZZ	Pi*SZ	Otros Pi
Canada	272	142 (52,2)	239 (87,9)	16 (5,9)	14 (5,1)
Holanda	350	196 (56)	318 (90,9)	19(5,4)	13 (3,7)
Bélgica	52	36 (69,2)	35(67,3)	6(11,5)	4 (7,7)
España	469	283(60,3)	348 (74,2)	100 (21,3)	21(4,5)
Italia	338	173(51,2)	197 (58,3)	64(18,9)	77 (22,8)
Suiza	87	54(62,1)	79 (90,8)	5 (5,7)	3 (3,4)

País	N	Varones	Pi*ZZ	Pi*SZ	Otros Pi
Austria	150	93(62)	145(96,7)	5 (3,3)	0
Reino Unido	954	530(55,6)	804 (84,3)	101(10,6)	48 (5)
Dinamarca	1	0	1 (100)	0	0
Suecia	698	320 (45,8)	694 (99,4)	0	0
Polonia	3	2 (66,7)	3 (100)	0	0
Alemania	797	451 (56,6)	715 (89,7)	78 (9,8)	2 (0,3)
Argentina	26	9 (34,6)	22(84,6)	0	0
Brasil	9	5 (55,6)	2 (22,2)	1 (11,1)	0
Australia	24	14 (58,3)	23 (95,8)	0	1 (4,2)
Nueva Zelanda	287	133 (46,3)	145 (50,5)	139 (48,4)	2 (0,7)
Finlandia	54	21 (38,3)	53 (98,1)	1 (1,9)	0
Israel	8	8 (100)	6 (75)	2 (25)	0
Total	4579	2187 (47,8)	3481 (76)	437 (9,5)	164 (3,6)

Tabla 21. Características basales de la población adulta Pi*ZZ y Pi*SZ del REDAAT y AIR. Datos expresados como media (DE)

Variable	REDAAT (n=448)	AIR (n=3900)
Edad media actual (años)	52,3 (12,2)	50,4 (13,0)
Sexo (varones)*	283 (60,3)	2126 (53)
Distribución por fenotipos:*		
Pi*ZZ	348 (74,2)	3411 (85,1)
Pi*SZ	100 (21,3)	415 (10,4)
Otros	21 (4,5)	159 (4)
Tabaquismo:*		
Nunca fumador	78 (16,6)	1278 (31,9)
Fumador activo	41 (8,7)	340 (8,5)
Exfumador	350 (74,6)	2427 (60,5)
Nº cig/día	21,5 (11,2)	11,4 (11,6)
Edad de inicio (años)	18,5 (5,5)	17,52 (4,3)
Edad de abandono (años)	42,3 (9,8)	38,8 (9,9)
Edad de diagnóstico (años)	47,2 (12,6)	39,9 (39,2)
Edad de inicio de los síntomas (años)	37,8 (16,3)	40,1 (38,7)

Variable	REDAAT (n=448)	AIR (n=3900)
Motivo determinación*		
Enf. Pulmonar	302 (67,4)	2501 (64,1)
Enf. Hepática	33 (7,4)	173 (4,4)
Otra	9 (2)	217 (5,6)
Cribado familiar	84 (18,8)	652 (16,7)
Cribado poblacional	2 (0,4)	58 (1,5)
Otro	17 (3,8)	276 (7,1)
No consta	1 (0,2)	23 (0,6)
Presentación clínica*		
Bronquitis crónica	181 (38,2)	883 (22)
Enfisema	327 (69,7)	2505 (62,5)
Asma	84 (17,9)	735 (18,3)
Bronquiectasias	135 (28,8)	281 (7)
Otra	50 (10,7)	260 (6,5)
Síntoma principal*		
Tos no productiva	18 (3,8)	181 (4,64)
Tos productiva	54 (11,5)	371 (9,5)
Disnea de reposo	11 (2,3)	117 (3)
Disnea de esfuerzo	247 (52,7)	2264 (58,1)
Ataque de disnea	27 (5,8)	176 (4,5)
Asintomático	49 (10,4)	1 (0,03)
Antecedente de neumonía*	117 (24,9)	1313 (32,8)
FEV ₁ medio basal (L)	2,1 (1,2)	1,70 (0,88)
FVC medio basal (L)	3,48 (1,23)	3,27 (1,26)
Medicación para la neumopatía*	331 (70,6)	2723 (67,9)
Oxigenoterapia*	64 (13,6)	439 (11)
Tratamiento sustitutivo*	170 (36,2)	625 (15,6)
No trabaja	221 (47,1)	1706 (42,6)
Trasplante pulmonar*	16 (3,4)	91 (1,97)
Fallecimiento*	60 (12,8)	195 (4,9)

Los datos representados en la tabla se corresponden con la información contenida en la base de datos de la población adulta de AIR. Sin embargo, existe una base de datos específicamente diseñada para la población infantil. No es posible comparar la población pediátrica del REDAAT con la de AIR debido a que el REDAAT utiliza la misma base de datos para ambos.

A continuación se presentan los datos de la población pediátrica incluida en AIR.

Se compone de un total de 86 individuos procedentes de Polonia (39), Reino Unido (25), Dinamarca (11), Croacia (8) y Portugal (3). El 69,2% son varones y la edad media de diagnóstico es de 3,17 años

(DE: 4,43). El 95,3% son portadores del fenotipo Pi*ZZ y el principal motivo de determinación fue la enfermedad hepática en el 87,2% de los casos seguida del cribado familiar en el 8,1%. La presentación clínica fue: ictericia neonatal en el 64,5% de los casos con una edad media de inicio de 1,4 meses, seguida de hepatopatía crónica (31,6%) con una edad media de inicio de los síntomas de 19,6 meses e hipertensión portal (1,3%). Únicamente un 11,3% padecían alguna neumopatía.

6. DISCUSIÓN

6.1 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS DATOS RECOGIDOS EN EL REDAAT Y REPRESENTATIVIDAD DE LA MUESTRA

El REDAAT es un registro abierto en el que cualquier médico puede registrar sus casos con independencia del tipo de centro. Este funcionamiento difiere de otros países como Inglaterra o los Países Bajos en los cuales un único investigador valora a los pacientes e incluye los datos en el registro nacional, o Estados Unidos que cuenta con el registro de la Alpha One Foundation (AOF) en el cual los pacientes tienen una participación activa en el proceso de registro.^{137,146} En España, se observa una marcada tendencia a la acumulación de casos en centros hospitalarios de tercer nivel. Este hecho puede estar en relación con la disponibilidad de técnicas de diagnóstico, la gravedad de la neumopatía y la juventud de los afectados que les permite acceder a programas de trasplante pulmonar. El 18% de todos los registrados proceden del centro en el que se diagnosticaron los primeros casos y donde se fundó el REDAAT. Se podría afirmar que el interés científico mantenido en el tema hace que la sospecha clínica sea mayor y se diagnostiquen con más frecuencia aunque también hay un efecto de mayor derivación a ese centro por la trayectoria de los investigadores.

A pesar del elevado número de registradores y de la facilidad de acceso al REDAAT a través de la página web, se observa una distribución geográfica irregular que podría estar relacionada con la diferente concienciación de los médicos sobre la importancia del diagnóstico y/o la utilidad del registro de casos. También es destacable la concentración intermedia de pacientes (entre 11 y 40 casos) en un pequeño grupo de investigadores. Este hecho se atribuye a que en los primeros años de funcionamiento del registro casi todos los pacientes incluidos procedían de médicos del grupo asesor del REDAAT y a medida que han pasado los años y el diagnóstico se ha hecho más accesible a todos los profesionales, otros médicos han comenzado a aportar casos.

Se podría decir que los centros con mayor número de casos registrados son los que actualizan más los datos. Una posible razón para ello es que aunque cada vez con más frecuencia centros pequeños detectan nuevos casos, la posibilidad de perder el contacto con el paciente es superior a la de los hospitales de tercer nivel debido a que al tratarse de una enfermedad rara y a la gravedad de la situación funcional, es probable que se deriven a otro centro más grande y se pierda el contacto con el médico que realizó el diagnóstico inicial haciendo imposible incorporar datos de seguimiento a la base del REDAAT.

Únicamente un 44% de los casos dispone de información sobre la evolución y parecen concentrarse de manera significativa en los centros con más casos que además son los que acumulan un mayor tiempo de seguimiento. Este hecho, podría avalar el establecimiento de centros de referencia que aseguren la continuidad del registro y una progresiva mayor calidad en la recogida de los datos a lo largo del tiempo. En la actualidad, no disponemos de datos epidemiológicos fiables del Sistema Nacional de Salud que nos permitan conocer con certeza el número real de individuos diagnosticados de manera que no podemos asegurar que la muestra incluida en el REDAAT sea representativa ni podemos descartar que existan sesgos de selección en los pacientes registrados. El Registro Nacional de Enfermedades Raras tiene este objetivo aunque, debido a que se encuentra en una fase precoz de desarrollo, todavía no dispone de información concreta sobre el número de casos de cada patología.

Por tanto, aunque asumimos que no todos diagnosticados están registrados, la única referencia en España en la que basarnos para estimar el infradiagnóstico son los datos aquí expuestos y que indican que disponemos de información sobre el 0,1% de los individuos esperados según los estudios de prevalencia. Este porcentaje es incluso inferior al calculado por Stoller (2,4%) a partir de los datos de AIR y el registro americano.¹⁴⁷ Sin embargo, aunque sin duda tiene interés conocer la evolución de los todos individuos con DAAT por su variable expresión clínica, es especialmente importante profundizar el conocimiento en áquel subgrupo que presenta enfermedad pulmonar asociada, por ser la que tiene un mayor impacto en la morbi-mortalidad. Desde este punto de vista, la tasa de diagnóstico que se deduce a partir de los datos expuestos es superior (15%).

6.2 CALIDAD DE LOS DATOS RECOGIDOS

Se observa un elevado porcentaje de variables correctamente recogidas con excepción de los parámetros funcionales de seguimiento como ya se ha comentado. Esto traduce un buen diseño de la base de datos y un buen control de calidad de los datos que se efectúa a tiempo real, desde la actualización de la web en 2008. Desde esa fecha, cada nuevo caso incluido es revisado por la administradora del registro antes de su validación e incorporación final a la base. Esto permite detectar y corregir errores o datos incompletos en un periodo muy breve de tiempo.

Existen algunas razones que justifican la falta de datos sobre función respiratoria. Por un lado, se incluyen menores y en los niños con hepatopatía no se suelen realizar estudios pulmonares puesto que no hay evidencia de afectación pulmonar por DAAT hasta la edad adulta.⁷⁷ Además las espirometrías en menores de 5 años se consideran poco fiables. Por otro lado, los adultos diagnosticados por cribado familiar o hepatopatía que no presentan síntomas respiratorios, pueden registrarse antes de realizarse las pruebas funcionales o incluso pueden declinar su realización.

Con respecto a los parámetros pre y post prueba broncodilatadora en la práctica clínica diaria en los individuos asintomáticos, con frecuencia sólo se realiza la espirometría prebroncodilatadora y en los individuos muy graves puede resultar difícil mantener el paciente sin tratamiento las horas recomendadas para su realización por lo que generalmente se consideran los resultados como postbroncodilatación y se evita el potencial riesgo de empeoramiento sintomático por la suspensión temporal del tratamiento. Es decir, que no siempre es posible recoger toda la información requerida en el registro.

Se observa una infranotificación del trasplante en nuestra base de datos. La causa más probable de ello es que existen 5 centros en España con programa de trasplante pulmonar, por tanto, muchos pacientes

71 se desplazan desde su centro de origen a estos hospitales y tras el trasplante son seguidos allí por los equipos de trasplante que disponen de su propio registro y los pacientes que pierden el contacto con el médico que les diagnosticó.

Se han contrastado los datos de nuestra población de estudio con los datos del Registro Nacional de Trasplante y el Índice Nacional de Defunciones. Esto representa un control de calidad externo que ha permitido identificar los puntos débiles como la infranotificación de los fallecimientos y trasplantes, y plantear puntos de mejora como la realización de consultas anuales a ambas instituciones para agilizar la actualización de los casos cerrados.

El diseño de la base de datos del REDAAT tiene algunas limitaciones que podrían cuestionar la reproducibilidad o la fiabilidad de los resultados. La simplicidad de la ficha facilita la recogida de datos en un corto periodo de tiempo (inferior a 10 minutos) pero no permite añadir información detallada sobre algunos aspectos que son importantes. La falta de información sobre la medicación empleada, la ausencia de descripción de los hallazgos radiológicos para confirmar el diagnóstico de neumonía, bronquiectasias o la extensión del enfisema, o la ausencia de confirmación de la calidad de las espirometrías o su falta de estandarización pueden considerarse debilidades que reducirían la fiabilidad de los resultados obtenidos. Por lo tanto, las conclusiones extraídas a partir del análisis de la base de datos no tendrían la validez que se podría atribuir a un estudio o ensayo clínico prospectivo diseñado específicamente para evaluar estos parámetros.

Con respecto a la evolución de la actividad registradora, aunque la media anual de casos nuevos registrados es de 39, existe una gran heterogeneidad en función del año. Esto se debe en gran medida a las diferentes etapas de desarrollo del REDAAT. En el año 2001 se puso en marcha el registro on line de manera que en el año siguiente se traspasaron a la base electrónica los casos que ya existían en el registro en papel. Debido a ello, los datos del año 2002 no traducen un incremento en el número de nuevos diagnósticos sino la incorporación de los ya existentes. Entre los años 2007 y 2008 se produjo un cambio de servidor y una actualización de la web que aloja la base de datos lo que conllevó que el registro no estuviera operativo durante unos meses. Por tanto, las cifras de casos de 2008/2009 tampoco reflejan realmente los nuevos diagnósticos. No existe una razón evidente para el descenso de casos producido durante el año 2012. El incremento observado a partir del 2013 podría estar relacionado con la campaña de difusión llevada a cabo durante el año 2012 y 2013 por la SEPAR con motivo del Año SEPAR de las enfermedades minoritarias, que incluyó actividades específicamente orientadas al DAAT.

6.3 DESCRIPCION DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población registrada es mayoritariamente adulta y afectada por enfermedad pulmonar. La razón de esto es que el REDAAT se fundó dentro de la Sociedad Española de Neumología dado que la principal manifestación del DAAT es respiratoria.

El fenotipo predominante es el Pi*ZZ aunque destaca que el 25% de los registrados tienen otras variantes. Esta distribución difiere de los hallazgos de otros registros: AIR cuenta con un 11% de portadores del fenotipo Pi*SZ y un 1% de portadores de variantes nulas y el registro americano cuenta con un 70% de Pi*ZZ pero también recoge información sobre individuos heterocigotos MZ.^{137,146} Este hecho se podría justificar por las diferencias en prevalencia del alelo S, más frecuente en el área mediterránea al igual que la de algunas variantes raras.^{73,75}

La población infantil representa un subgrupo especial dentro del registro ya que inicialmente se restringía a adultos. El principal motivo de determinación de la AAT fue la enfermedad hepática aunque hasta el 29% se diagnosticaron por cribado familiar. Hay un elevado número de niños con síntomas respiratorios que no se pueden considerar como secundarios al DAAT dado que sabemos a partir de la cohorte danesa, que la incidencia de problemas respiratorios en los niños Pi*ZZ es similar a de la población general.⁷⁷

El interés en incluir a estos pacientes y especialmente en recoger información a largo plazo, radica en poder estudiar en el futuro el impacto del diagnóstico muy precoz en la evolución clínica de los afectados y su incorporación al consumo de tabaco aunque en el momento actual, no es posible extraer ningún dato concluyente por tratarse de una población muy pequeña y con un tiempo de seguimiento corto.

El REDAAT incluye un grupo de individuos portadores de variantes raras que aunque pequeño en número, representa un porcentaje mayor que en el resto de países integrantes de AIR con excepción de Italia y Canadá, y similar a Reino Unido.¹³⁷ Existe mucha bibliografía sobre variantes raras pero fundamentalmente los trabajos publicados se centran en la identificación de la variante en el laboratorio.¹⁴⁻⁵⁷

No existen series amplias enfocadas a resultados clínicos ni sobre historia natural.

A partir del conocimiento sobre la repercusión de cada mutación en la proteína se puede estimar que los portadores de variantes raras en heterocigosis con una variante normal tienen un riesgo bajo de desarrollo de enfisema, los heterocigotos compuestos con dos variantes raras o con una deficitaria frecuente tendrían un riesgo indeterminado dependiendo de la combinación, y los homocigotos de variantes nulas tendrían un riesgo incluso mayor que los individuos Pi*ZZ.⁷⁰ La importancia de esta población radica en la dificultad de reunir un número elevado de casos para poder emitir conclusiones firmes. En estos casos se hace especialmente importante la existencia de registros y la colaboración entre ellos.

Así, los datos presentados en este trabajo constituyen la primera serie clínica de variantes raras recogida en España.

Con respecto a las variantes más frecuentes, que representan el grupo mayor y de más importancia en este trabajo, los hallazgos más destacados son los siguientes:

La población adulta de individuos registrados está formada por 448 individuos con un predominio de varones (60%) principalmente afectados de enfermedad pulmonar que además motivó el diagnóstico del DAAT como se había observado previamente en otras cohortes de pacientes.^{137,148} Este hecho es más destacado en la población Pi*ZZ.

La edad de inicio de los síntomas tiene lugar entre la 3ª y 4ª década de la vida como se había descrito con anterioridad.⁷⁰ Mayer et al relacionan el inicio de los síntomas con el inicio del consumo de tabaco y la presencia de infecciones en la infancia, información de la que no dispone el REDAAT.¹⁴⁹

La demora desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico del déficit es casi de una década de media. Este retraso en el diagnóstico ya había sido evaluado previamente por otros autores.¹⁴⁷ Sin embargo, hay que resaltar que existe un elevado infradiagnóstico en la EPOC, la mayoría de los pacientes diagnosticados de DAAT presentan esta enfermedad pulmonar y posiblemente se suman ambos efectos: retraso en el diagnóstico de la EPOC al que se añade la falta de sospecha del DAAT hasta estadios avanzados del enfisema.¹⁵⁰ La afectación pulmonar en los Pi*ZZ es mayor a pesar de un menor consumo acumulado de tabaco comparado con los Pi*SZ. Los individuos Pi*ZZ abandonan el tabaco antes que los Pi*SZ tanto en términos de edad media como contabilizado a partir del inicio de los síntomas, lo que podría estar relacionado con una evolución clínica más rápida debido a la mayor gravedad del déficit. Estos hallazgos ya habían sido descritos por nuestro grupo y el grupo de investigadores del Registro Italiano.⁹⁶ El enfisema es la presentación clínica predominante en la población estudiada como se ha descrito tradicionalmente en el DAAT, especialmente en los individuos Pi*ZZ.⁷⁰

73 La incidencia de asma es similar en los Pi*ZZ y en los Pi*SZ. Este dato coincide con los hallazgos de Eden et al que concluyeron que no hay evidencia de que el asma sea más frecuente en los individuos con DAAT que en la población general.¹⁵¹

Se observa una mayor prevalencia de bronquiectasias en el grupo Pi*ZZ (32%). Varios autores han descrito porcentajes variables de bronquiectasias debido al diferente diseño de los estudios. Parr et al encontraron un porcentaje del 27% de bronquiectasias clínicamente significativas en una serie de pacientes que fueron estudiados mediante TAC. No difiere mucho de los hallazgos descritos en este trabajo que aporta como novedad que es el primero que evalúa este parámetro en una serie procedente de un registro de casos. Esta prevalencia también se aproxima a lo observado en series de pacientes con EPOC no asociado a DAAT.¹⁰⁵⁻¹¹¹

El síntoma principal es la disnea de esfuerzo especialmente en los individuos Pi*ZZ (67,5%) lo que se correlaciona con el mayor grado de enfisema, como se ha descrito previamente.⁷⁰ La función pulmonar es peor en este grupo de pacientes. De hecho nuestro grupo en un estudio anterior estimó que la diferencia media entre ambos grupos de pacientes (Pi*ZZ vs Pi*SZ) era de 300ml.⁹⁶

Más de un 30% de los registrados no trabaja debido a su enfermedad pulmonar lo que denota un gran impacto del DAAT en la calidad de vida de los afectados. Teniendo en cuenta la edad de diagnóstico y la edad media actual se podría decir que el DAAT ocasiona una invalidez importante en un porcentaje destacado de pacientes a partir de los 10 años del diagnóstico.

Un 27,3% de los individuos Pi*ZZ han tenido algún episodio de neumonía. Un único estudio hasta la fecha identifica esta patología como factor predictor de obstrucción al flujo aéreo en pacientes con DAAT.⁹²

La KCO ha ido ganando importancia en los últimos años como parámetro precoz de identificación de enfisema y también evolutivo por lo que en 2008 se introdujo esta variable en nuestra base de datos.⁸²⁻⁸⁴ Por el momento, disponemos de datos de un pequeño número de individuos que no permiten la distribución en categorías como han hecho otros grupos aunque en la cohorte de estudio se observa un elevado porcentaje de individuos con la KCO alterada.⁸³ Un hallazgo de nuestro estudio es que entre los casos catalogados como no-índice existe un elevado número que presentaban enfermedad pulmonar pero no se sospechó la posible existencia del DAAT hasta que se detectó en otro familiar. Este dato refleja la falta de concienciación o desconocimiento sobre el DAAT que todavía existe entre los profesionales a pesar de las recomendaciones de instituciones y sociedades científicas.^{70,79}

La diferenciación de la población en función de la normalidad del FEV₁ da una idea de la repercusión que el tabaco tiene en el desarrollo de la enfermedad: los individuos con afectación de la función pulmonar presentan un mayor consumo de tabaco, superior proporción de síntomas respiratorios y más mortalidad. Con ello, constatamos que los pacientes incluidos en el REDAAT presentan una evolución similar a las cohortes de otras zonas geográficas y que la información de nuestra base de datos es coherente con lo ya conocido por estudios anteriores.^{88,100,152}

Una de las principales aportaciones de este trabajo es el estudio de cohortes de pacientes con diagnóstico de bronquiectasias y neumonía.

En nuestra población, la presencia de bronquiectasias parece relacionada con una mayor edad del individuo y con un diagnóstico más tardío. Se observa una mayor proporción de mujeres, al igual que ocurre en otras series de bronquiectasias no relacionadas con DAAT.¹¹⁰⁻¹¹¹ Las diferencias en el tabaquismo podrían estar vinculadas a la diferencia de consumo entre varones y mujeres en la población general. El síntoma principal es la tos productiva en el grupo con bronquiectasias en detrimento de la disnea de esfuerzo que destaca en toda la población como principal síntoma del enfisema.

Hasta el momento cuatro publicaciones han estudiado las bronquiectasias en los pacientes con DAAT con pequeñas series de pacientes.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ Las bronquiectasias se han asociado a una peor evolución en los pacientes con EPOC no deficitarios y con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad.¹¹⁰⁻¹¹¹

Sin embargo, en nuestra población no parece incidir en la mortalidad. En el DAAT el enfisema es la principal alteración pulmonar y también la más grave y debido a ello el impacto de las bronquiectasias podría ser menor que en los individuos no deficitarios.

Las bronquiectasias parecen ser más una consecuencia de la inflamación e infección crónica que un efecto directo de la ausencia de AAT, a diferencia del enfisema.

El antecedente de neumonía no parece asociarse a características del individuo como sexo o consumo de tabaco pero sí a las bronquiectasias. La neumonía es un factor conocido causante de bronquiectasias pero también, con frecuencia, en una radiografía puede interpretarse erróneamente como neumonía una infección en un área de bronquiectasias. En nuestra población no se recogen fechas de ninguno de estos diagnósticos ni descripciones de las imágenes radiológicas por lo no podemos ratificar su diagnóstico, descartar posibles errores o identificar cual de los dos procesos sucedió en primer lugar.

La relación entre déficit de AAT y neumonía no ha sido ampliamente estudiada hasta el momento. De Meo et al en un análisis multivariado encontraron que la neumonía era uno de los factores determinantes de obstrucción al flujo aéreo en los pacientes con fenotipo Pi*ZZ. En aquella cohorte de 378 individuos, el 58% habían sufrido una neumonía y observaron diferencias significativas entre los casos índice y no índice.⁹² En nuestra población el antecedente de neumonía no es tan frecuente, no parece relacionado con el FEV₁ (p=0,243) y no se ha evaluado su relación con la obstrucción medida mediante el índice FEV₁/FVC aunque sin embargo, sí que se asocia significativamente con una mayor mortalidad.

6.4 EVALUACION DE LA UTILIZACIÓN DE TS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TRATADOS

Los pacientes que reciben tratamiento tienen en mayor proporción enfisema y bronquitis crónica, están más sintomáticos y tienen peor función pulmonar, mayor mortalidad e indicación de trasplante. Estos hallazgos ya habían sido descritos por nuestro grupo con anterioridad.⁹³

6.5 EVOLUCIÓN FUNCIONAL

Las publicaciones que evalúan la pérdida de función pulmonar en pacientes con DAAT son muy diversas en diseño y objetivos pero lo más destacado de ellas es la gran variabilidad en la caída del FEV₁ a lo largo del tiempo.⁷⁹ Esto se justifica por la diferente penetrancia de la EPOC en los individuos con fenotipos deficientes y también a los factores que influyen en la caída del FEV₁ en general en la EPOC.

La información recogida en el REDAAT no ha arrojado luz a este hecho. No se observan diferencias significativas entre las categorías analizadas. De forma general parece que en la cohorte del REDAAT la caída media del FEV₁ es inferior a lo descrito en otras series pero no disponemos de evidencias sobre el motivo. De nuevo el antecedente de neumonía parece ser relevante. Se observa una mayor caída del FEV₁ que en la media de la población aunque no alcanza significación estadística.

75 6.6 MORTALIDAD

A partir de los trabajos de Tanash en la cohorte danesa se sabe que los individuos Pi*ZZ no fumadores tienen una esperanza de vida similar a la población general y las principales causas de mortalidad son el enfisema y la cirrosis hepática.^{112,152} En nuestra población se confirma que mantener una función pulmonar normal disminuye el riesgo de muerte.

A diferencia de Tanash et al, en nuestra población no se observan diferencias en mortalidad entre fumadores o exfumadores frente a nunca fumadores. Tampoco hemos visto diferencias entre casos índice y no índice aunque hay un 72,5% de pacientes con enfermedad pulmonar a pesar de no ser casos índice.

En nuestra población tener un FEV₁>80% disminuye el riesgo de muerte o trasplante (HR=0,524;p=0,001). Hallazgos similares fueron descritos por Seersholm en la población danesa.⁹⁵

Se observa una mayor mortalidad (p=0,019) en los individuos con antecedente de neumonía. Este trabajo es el primero que asocia neumonía a mortalidad en pacientes con DAAT.

6.7 COMPARACIÓN DE LOS DATOS DEL REDAAT Y LOS DE AIR

Se observan diferencias entre países en la proporción de individuos registrados, especialmente los casos con fenotipos diferentes de Pi*ZZ. Aunque existen diferencias en la prevalencia del DAAT en los países participantes no parece ésta la razón para la variabilidad observada.^{73,76} Algunos de los factores posiblemente relacionados son la incorporación progresiva de los participantes; el número de registradores por país; la diferente implicación de los registradores en la notificación de los casos y la falta de disponibilidad de laboratorios para el diagnóstico en algunas áreas. La disponibilidad del tratamiento sustitutivo podría influir también en el interés de los investigadores en incluir sus casos en los registros. El tratamiento sustitutivo está disponible en España, Austria, Alemania e Italia mientras que en otros países pertenecientes a AIR su disponibilidad se limita a casos muy aislados o no está en absoluto comercializado (Bélgica, Reino Unido, Países Bajos, Dinamarca, Suecia y Polonia, entre otros).¹³⁷ Esto permite comparar datos entre países con y sin tratamiento.¹²⁰ Se observa un mayor número de fumadores y un mayor consumo de tabaco en los pacientes del REDAAT. El motivo es la mayor prevalencia de tabaquismo en la población general española comparada con otros países europeos.¹⁵³

También destaca un mayor porcentaje de fallecidos y trasplantados en REDAAT comparado con AIR. Consideramos que podría deberse a que el REDAAT es uno de los registros más antiguos y con una mayor notificación de seguimientos mientras que hay varios países de incorporación reciente en AIR que no han notificado ningún dato evolutivo.

7. CONCLUSIONES

1. El REDAAT es un herramienta útil para el estudio del DAAT en condiciones de práctica clínica real.
2. Los datos obtenidos son fiables aunque es difícil que los participantes tengan una actividad mantenida en el tiempo que permita obtener datos de seguimiento en un elevado porcentaje de casos.
3. La cohorte de pacientes incluidos en el REDAAT tiene una edad parecida a la de las cohortes de los registros de otros países, presenta un consumo de tabaco superior y están afectados por enfermedad pulmonar en la mayoría de los casos.
4. La incidencia de bronquiectasias parece similar en nuestra población a la de los pacientes con EPOC sin DAAT. Su aparición parece relacionada con una peor función pulmonar aunque no se asocia a una mayor mortalidad.
5. La neumonía parece un factor de mayor importancia de lo que se había descrito en la literatura previa, dado que su incidencia es elevada y su impacto en la función pulmonar y en la mortalidad es significativo.
6. En nuestra población se confirman el FEV₁ bajo y la edad como principales factores relacionados con la mortalidad.
7. En España la proporción de individuos Pi*SZ y portadores de variantes raras es superior a la observada en los registros nacionales de otros países europeos integrantes de AIR. Algunas de las diferencias observadas se pueden atribuir a la mayor antigüedad del REDAAT.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Long GL, Chandra T, Woo SLC, Davie EW, Kurachi K. Complete sequence of the cDNA for human alpha-1-antitrypsin and the gene for the S variant. *Biochemistry* 1984;23:4828-37.
2. Gooptu B, Lomas DA. Conformational Pathology of the Serpins: themes, variations and therapeutic strategies. *Annu Rev Biochem* 2009;78:147-76.
3. Carroll T, O'Connor C, Reves E, McElvaney N. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a genetic risk factor for COPD. *COPD Current Concepts and Practice*. Dr. Kian-Chung Ong Ed. ISBN: 978-953-51-0163-5.
4. Silverman GA, Bird PI, Carrell RW, Church FC, Coughlin PB, Gettins PG, Irving JA, Lomas DA, Luke CJ, Moyer RW, Pemberton PA, Remold-O'Donnell E, Salvesen GS, Travis J, Whisstock JC. The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. Evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature. *J Biol Chem*. 2001; 276: 3293-6.
5. Torres M, Cadenas S, Blanco I. Déficit de alfa-1 antitripsina: fisiopatología, enfermedades relacionadas, diagnóstico y tratamiento. Cap 1. Alfa-1 antitripsina: estructura, gen, funciones, herencia y nomenclatura. Editorial Respira. ISBN:978-84-938706-9-0.
6. Pott GB, Chan ED, Dinarello CA, Shapiro L. Alpha-1 antitrypsin is an endogenous inhibitor of pro-inflammatory cytokine production in whole blood. *J Leukoc Biol* 2009;85(5):886-95.
7. Fagerhol, M.K. The Pi system: genetic variants of serum alpha-1-antitrypsin. *Ser Haemat* 1968; 1:153-161.
8. Kalsheker NA. Alpha-1 antitrypsin deficiency: best clinical practice. *J Clin Pathol* 2009;62:865-869.
9. Teckman JH, An JK, Blumenkamps K, Schmidt B, Perlmutter D. Mitochondrial autophagy and injury in the liver in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286 (5):851-62.
10. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carrell RW. The mechanisms of alpha-1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* 1992;357:605-7.

11. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1 antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:16.
12. Dickens JA, Lomas DA. Why has it been so difficult to prove the efficacy of alpha-1-antitrypsin replacement therapy? Insights from the study of disease pathogenesis. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:391-405.
13. Kalsheker NA. Alpha-1 antitrypsin deficiency: best clinical practice. *J Clin Pathol* 2009;62:865-869.
14. Salahuddin P. Genetic variants of alpha1-antitrypsin. *Curr Protein Pept Sci* 2010;11;101-117.
15. Cox DW. Genetic variation of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Hum Genet* 1978;30(6):660-2.
16. Yuasa I, Umetsu K, Ago K, Ijima K, Nakagawa M, Irizawa Y. Molecular characterization of four Alpha-1-antitrypsin variant alleles found in a Japanese population: a mutation hot spot at the codon for amino acid 362. *Leq Med (Tokio)* 2001;3(4):213-9.
17. Zorzetto M1, Russi E, Senn O, Imboden M, Ferrarotti I, Tinelli C, Campo I, Ottaviani S, Scabini R, von Eckardstein A, Berger W, Brändli O, Rochat T, Luisetti M, Probst-Hensch N; SAPALDIA Team. SERPINA1 gene variants in individuals from the general population with reduced alpha1-antitrypsin concentrations. *Clin Chem* 2008;54(8):1331-8.
18. Mahadeva R, Chang WS, Dafoin TR, Oakley DJ, Foreman RC, Calvin J, Wight DE, Lomas D. Heteropolymerization of S, I, Z alpha-1 antitrypsin and liver cirrhosis. *J Clin Invest* 1999;103(7):999-1006.
19. Ferrarotti I, Baccheschi J, Zorzetto M, Tinelli C, Corda L, Balbi B, Campo I, Pozzi E, Faa G, Coni P, Massi G, Stella G, Luisetti M. Prevalence and phenotype of subjects carrying rare variants in the Italian registry for alpha1-antitrypsin deficiency. *J Med Genet*. 2005;42(3):282-7.
20. Rodríguez-Frías F, Miravittles M, Vidal R, Campos S, Jordi R. Rare alpha-1 antitrypsin variants: are they really so rare? *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6(2):79-85.
21. Miranda E, Pérez J, Ekeowa UI, Hadzic N, Kalsheker N, Gooptu B, Portmann B, Belorgey D, Hill M, Chambers S, Teckman J, Alenxader GJ, Marciniak SJ, Lomas DA. A novel monoclonal antibody to characterize pathogenic polymers in liver disease associated with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Hepatology* 2010;52(3):1078-88.
22. Poller W, Merklein F, Schneider-Rasp S, Haack A, Fechner H, Wang H, Anagnostopoulos I, Weidinger S. Molecular characterisation of the defective alpha 1-antitrypsin alleles PI Mwurzburg (Pro369Ser), Mheerlen (Pro369Leu), and Q0lisbon (Thr68Ile). *Eur J Hum Genet*. 1999;7(3):321-31.
23. Fraizer GC, Siewertsen M, Harrold TR, Cox DW. Deletion/frameshift mutation in the alpha 1-antitrypsin null allele, PI*QObolton. *Hum Genet*. 1989;83(4):377-82.
24. Curial DT, Volgelmeier C, Hubbard RC, Stier LE, Crystal RG. Molecular basis of alpha 1-antitrypsin deficiency and emphysema associated with the alpha 1-antitrypsin Mmineral springs allele. *Mol Cell Biol*. 1990;10(1):47-56.

- 81 25. Matsunaga E, Shiokawa S, Nakamura H, Maruyama T, Tsuda K, Fukumaki Y. Molecular analysis of the gene of the alpha 1-antitrypsin deficiency variant, Mnichinan. *Am J Hum Genet.* 1990 Mar;46(3):602-12.
26. Faber JP, Poller W, Weidinger S, Kirchgesser M, Schwaab R, Bidlingmaier F, Olek K. Identification and DNA sequence analysis of 15 new alpha 1-antitrypsin variants, including two PI*Q0 alleles and one deficient PI*M allele. *Am J Hum Genet.* 1994;55(6):1113-21.
27. Jardí R, Rodríguez-Frías F, Casas F, Cotrina M, Vidal R, Miravittles M, Pascual C. Caracterización molecular de dos variantes deficitarias de la alfa-1 antitripsina: PI Mpalermo y Pilowel. *Med Clin(Barc)* 1997;109 (12):463-66.
28. Takahashi H, Nukiwa T, Satoh K, Ogushi F, Brantly M, Fells G, Stier L, Courtney M, Crystal RG. Characterization of the gene and protein of the alpha 1-antitrypsin "deficiency" allele Mprocida. *J Biol Chem* 1988;263(30):15528-34.
29. Jardí R, Rodríguez-Frías F, López-Talavera JC, Miravittles M, Cotrina M, Costa X, Pascual C, Vidal R. Characterization of the new alpha-1-antitrypsin-deficient PI M-type allele, PI M(vall d'hebron) (Pro(369)-->Ser). *Hum Hered.* 2000 ;50(5):320-1.
30. Denden S, Braham W, Amri F, Lakhdar R, Lefranc G, Knani J, Ben Chibani J, Haj Khelil A. Biochemical and molecular diagnosis of alpha 1 antitrypsin deficiency in a Tunisian family. *Ann Biol Clin (Paris)* 2009;67(4):441-5.
31. Coni P, Pili E, Convertino G, Pichiri G, Balestrino A, Delmastro M, Donner CF, Faa G, Balbi B. MVarallo: a new M(Like) alpha 1-antitrypsin-deficient allele. *Diagn Mol Pathol.* 2003;12(4):237-9.
32. Graham A, Kalsheker NA, Newton CR, Bamforth F, Powell S, Markham AF. Molecular characterisation of three alpha-1-antitrypsin deficiency variants: proteinase inhibitor (Pi) nullcardiff (Asp256->Val); Pi Mmalton (Phe51-> deletion) and Pi I (Arg39->Cys). *Human Genetics* 1989, Volume 84, Issue 1, pp 55-58. 30.
33. Hildesheim J, Kinsley G, Bissell M, Pierce J, Brantly M. Genetic diversity from a limited repertoire of mutations on different common allelic backgrounds: alpha 1-antitrypsin deficiency variant Pduarte. *Hum Mutat.* 1993;2(3):221-8.
34. Satoh K, Nukiwa T, Brantly M, Garver RI Jr, Hofker M, Courtney M, Crystal RG. Emphysema associated with complete absence of alpha 1- antitrypsin in serum and the homozygous inheritance of a stop codon in an alpha 1-antitrypsin-coding exon. *Am J Hum Genet.* 1988;42(1):77-83.
35. Lee JH, Brantly M. Molecular mechanisms of alpha1-antitrypsin null alleles. *Respir Med* 2000;94:S7-11.
36. Zorzetto M, Ferrarotti I, Campo I, Balestrino A, Nava S, Gorrini M, Scabini R, Mazzola P, Luisetti M. Identification of a novel alpha1-antitrypsin null variant (Q0Cairo). *Diagn Mol Pathol.* 2005;14(2):121-4.

37. Brantly M, Lee JH, Hildesheim J, Uhm CS, Prakash UB, Staats BA, Crystal RG, Hildesheim J. Alpha 1-antitrypsin gene mutation hot spot associated with the formation of a retained and degraded null variant. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;16(3):225-31.
38. Miyahara N, Seyama K, Sato T, Fukuchi Y, Eda R, Takeyama H, Harada M. Compound heterozygosity for alpha-1-antitrypsin (S(iiyama) and Q0(clayton)) in an Oriental patient. *Intern Med.* 2001;40(4):336-40.
39. Graham A, Kalsheker N, Bamforth FJ, Newton CR, Markham AF. Molecular characterisation of two alpha-1-antitrypsin deficiency variants: proteinase inhibitor (Pi) NullNewport (Gly115→Ser) and (Pi) Z Wrexham (Ser-19→Leu). *Human Genetics.* 1990; 85(5);537-540.
40. Nukiwa T, Takahashi H, Brantly M, Courtney M, Crystal RG. alpha 1-Antitrypsin null Granite Falls, a nonexpressing alpha 1-antitrypsin gene associated with a frameshift to stop mutation in a coding exon. *J Biol Chem.* 1987;262(25):11999-2004.
41. Sifers RN, Brashears-Macatee S, Kidd VJ, Muensch H, Woo SL. A frameshift mutation results in a truncated alpha 1-antitrypsin that is retained within the rough endoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* 1988;263(15):7330-5.
42. Takahashi H, Crystal RG. Alpha 1-antitrypsin Null(isola di procida): an alpha 1-antitrypsin deficiency allele caused by deletion of all alpha 1-antitrypsin coding exons. *Am J Hum Genet.* 1990;47(3):403-13.
43. Frazier GC, Siewertsen MA, Hofker MH, Brubacher MG, Cox DW. A null deficiency allele of alpha 1-antitrypsin, Q0Ludwigshafen, with altered tertiary structure. *J Clin Invest.* 1990;86(6):1878-84.
44. Lara B, Martínez MT, Blanco I, Ferrarotti I, Rodríguez-Frías F, Perez L, Alonso J, Posada M, Martínez-Delgado B. Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in composite heterozygotes carrying a new splicing mutation Q0Madrid. *Respir Research* 2014 (en prensa).
45. Seixas S, Mendonça C, Costa F, Rocha J. alpha 1-Antitrypsin null alleles: evidence for the recurrence of the L353fsX376 mutation and a novel G→A transition in position +1 of intron IC affecting normal mRNA splicing. *Clin Genet.* 2002;62(2):175-80.
46. Vaz Rodrigues L, Costa F, Marques P, Mendonça C, Rocha J, Seixas S. Severe α-1 antitrypsin deficiency caused by Q0(Ourém) allele: clinical features, haplotype characterization and history. *Clin Genet.* 2012;81(5):462-9.
47. Lara B, Martínez B, Marín S, Torres M, Bustamante A, Miravittles M. Déficit de alfa-1 antitripsina (AAT) asociado a la variante nula Mattawa. *Arch Bronconeumol* 2013;49(12):548-550.
48. Rametta R, Nebbia G, Dongiovanni P, Farallo M, Fargion S, Valenti L. A novel alpha 1-antitrypsin null variant (PiQ0Milano). *World J Hepatol.* 2013 Aug 27;5(8):458-61.

- 83 49. Prins J, van der Meijden BB, Kraaijenhagen RJ, Wielders JP. Inherited chronic obstructive pulmonary disease: new selective-sequencing workup for alpha 1-antitrypsin deficiency identifies 2 previously unidentified null alleles. *Clin Chem*. 2008;54(1):101-7.
50. Lee J, Novoradovskaya N, Rundquist B, Redwine J, Saltini C, Brantly M. Alpha 1-antitrypsin non-sense mutation associated with a retained truncated protein and reduced mRNA. *Mol Genet Metab*. 1998;63(4):270-80.
51. Laubach VE, Ryan WJ, Brantly M. Characterization of a human alpha 1-antitrypsin null allele involving aberrant mRNA splicing. *Hum Mol Genet*. 1993;2(7):1001-5.
52. Miravittles M, Vilà S, Jardí R, De la Roza C, Rodríguez-Frías F, Vidal R. Emphysema due to alpha-1 antitrypsin deficiency: a familial study of the Ybarcelona variant. *Chest* 2003;124:404-6.
53. Jardí R, Rodríguez-Frías F, Miravittles M, Vidal R, Cotrina M, Quer J, Pascual C, Weidenger S. Identification and molecular characterization of the new alpha-1 antitrypsin deficient allele PIYbarcelona (Asp256-Val and Pro391-His). *Hum Mutation* 1998;12(3):213.
54. Medicina D, Montani N, Fra AM, Tiberio L, Corda L, Miranda E, Pezzini A, Bonetti F, Ingrassia R, Scabini R, Facchetti F, Schiaffonati L. Molecular characterization of the new defective P(brescia) alpha 1-antitrypsin allele. *Hum Mutat*. 2009;30(8):E771-81.
55. Owen MC, Brennan SO, Lewis JH, Carrell RW. Mutation of antitrypsin to antithrombin. alpha 1-antitrypsin Pittsburgh (358 Met leads to Arg), a fatal bleeding disorder. *N Engl J Med*. 1983 Sep 22;309(12):694-8.
56. Holmes MD, Brantly ML, Fells GA, Crystal RG. Alpha 1-antitrypsin Wbethesda: molecular basis of an unusual alpha 1-antitrypsin deficiency variant. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;170(3):1013-20.
57. Weidinger S, Jahn W, Cujnik F, Schwarzfischer F. Alpha-1-antitrypsin: evidence for a fifth PI M subtype and a new deficiency allele PI*Z augsburg. *Hum Genet*. 1985;71(1):27-9.
58. Schröder M. Endoplasmic reticulum stress responses. *Cell Mol Life Sci*. 2008; 65:862-894.
59. Gadek JE, Fells GA, Zimmerman RL, Rennard SI, Crystal RG. Antielastase of the human alveolar structures: implications for the protease-antiprotease theory of emphysema. *J Clin Invest* 1981;68:889-898.
60. Shapiro SD, Goldstein NM, Houghton AM, Kobayashi DK, Kelley D, Belaaouaj A. Neutrophil elastase contribute to cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Am J Pathol* 2003;163(6):2329-35.
61. Camicia G, Larrañaga G. Trampas extracelulares de neutrófilos: un mecanismo de defensa con dos caras. *Med Clin (Barc)* 2013;140(2):70-75.
62. Lucey EC, Stone PJ, Breuer R, Christensen TG, Calore JD, Catanese A, Franzblau C, Snider GL. Effect of combined human neutrophil cathepsin G and elastase on induction of secretory cell meta-

plasia and emphysema in hamsters, with in vitro observations on elastolysis by these enzymes. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(2):362-6. 84

63. Mahadeva R, Atkinson C, Li Z, Stewart S, Janciauskiene S, Kelley DG, Parmar J, Pitman R, Shapiro SD, Lomas DA. Polymers of Z alpha-1 antitrypsin co-localize with neutrophils in emphysematous alveoli and chemotactic in vivo. *Am J Pathol* 2005;166 (2):377-86.

64. Osman M, Cantor JO, Roffman S, Keller S, Turino GM, Mandl I. Cigarette smoke impairs elastin resynthesis in lungs of hamsters with elastinase-induced emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:640-643.

65. Stone PJ, Morris SM, Thomas KM, Schuwerk K, Mitchelson A. Repair of elastase-digested elastin fiber in acellular matrices by replanting with neonatal rat-lung lipid interstitial fibroblasts or other elastogenic cell types. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:289-301.

66. 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(17):1055-62.

67. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, Cohen AB, Connelly RP, Crystal RG, et al. Clinical features of individuals with PI*SZ phenotype of alpha 1-antitrypsin deficiency. alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154 (6 Pt 1):1718-25.

68. Rodríguez-Frías F, de la Roza C, Jardí R, Schaper M, Vidal R, Miravittles M. Glutathione S-transferase P1 and lung function in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and COPD. *Chest* 2005;127(5):1537-43.

69. Silvermann EK, Chapman HA, Drazen JM, Weiss ST, Rosner B, Campbell EJ, O'Donnell W, Reilly JJ, Ginns L, Mentzer S, Wain J, Speizer FE. Genetic epidemiology of severe, early onset chronic obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1770-1778.

70. Alpha-1 antitrypsin deficiency Task force. American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:818-900.

71. Cox DW, Woo SL, Mansfield T. DNA restriction fragments associated with alpha-1 antitrypsin indicate a single origin for deficiency allele PIZ. *Nature* 1985; 316:79-81.

72. Hutchinson DC. Alpha-1 antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med* 1998;92:367-377.

73. Luisetti M, Seersholm N. Alpha-1 antitrypsin deficiency. Epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004;59:164-169.

74. Blanco I, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha-1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Resp J* 2006;27(1): 77-84.

- 85 75. Blanco I, de Serres FJ, Cárcaba V, Lara B, Fernández-Bustillo E. Alpha-1 antitrypsin deficiency PI*Z and PI*S gene frequency distribution using on maps of the world by an inverse distance weighting (IDW) multivariate interpolation method. *Hepat Mon.* 2012; 12(10HCC)x7434.DOI:10.5812/hepatmon.7434.
76. Blanco I, Fernández-Bustillo E, de 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.
77. Bernspang E, Wollmer P, Sveger T, Piitulainen E. Lung function in 30 year old alpha-1 antitrypsin deficient individual. *Respir Med* 2009;103(6):861-5.
78. Wall M, Moe E, Eisenberg J, Powers M, Buist N, Buist AS. Long-term follow-up of a cohort of children with alpha-1 antitrypsin deficiency. *J Pediatr* 1990;116:248-251.
79. 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.
80. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha-1 antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Crit Care Med* 2004;170:1172-8.
81. Wilson JS, Galvin JR. Normal diffusing capacity in patients with PiZ alpha-1 antitrypsin deficiency, severe airflow obstruction and significant radiographic emphysema. *Chest* 2000; 118:867-871.
82. Thun GA, Ferrarotti I, Omboden M, Rochat T, Gerbase M, Kronenberg F, et al. SERPINA1 PiZ and PiS heterozygotes and lung function decline in the SAPALDIA cohort. *Plos ONE* 7(8):e427728. doi:10.1371/journal.pone.00427728.
83. Stockley RA, Ward H, Turner AM. Spirometric and gas transfer discordance in alpha-1-antitrypsin deficiency; patient characteristics and progression. *Chest.* 2014 Feb 20. doi: 10.1378/chest.13-1886.
84. Stolk J, Dirksen A, van der Lugt AA, Hutsebaut J, Mathieu J, de Ree J, Reiber JH, Stoel BC. Repeatability of lung density measurements with low-dose computed tomography in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency-associated emphysema. *Invest Radiol* 2001; 36(11):648-51.
85. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Thorax* 2006;61(6):485-90.
86. Zagers H, Vrooman HA, Aarts NJM, Stolk J, Schultze-Kool LJ, Dijkman JH, van Voorthuisen AE, Reiber JHC. Assessment of the progression of emphysema by quantitative analysis of spirometrically gated computed tomography images. *Invest Radiol* 1996;31:761-767.
87. Dirksen A, Friis M, Olesen KP, Skovgaard LT, Sorensen K. Progress of emphysema in severe alpha-1 antitrypsin deficiency as assessed by annual CT. *Acta Radiol* 1997;38:826-832.

88. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV₁ among patients with severe hereditary alpha-1 antitrypsin deficiency type PiZ. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1922-1925.
89. Alpha-1 antitrypsin deficiency Registry Study Group. Survival and FEV₁ decline in individuals with severe deficiency of alpha-1 antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:49-59.
90. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1998;53:939-43.
91. Wood AM, Harrison RM, Semple S, Ayres JG, Stockley RA. Outdoor air pollution is associated with disease severity in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009;34:346-353.
92. DeMeo DL, Sandhaus RA, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvanet NG, Rennard S, Burchard E, Stocks JM, Stoller JK, Strange C, Turino GM, Campbell EJ, Silverman EK. Determinants of airflow obstruction in severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Thorax* 2007;62:806-813.
93. Tirado-Conde G, Lara B, Casas F, Blanco I, Bustamante A, Cadenas S, Martínez MT, Lázaro L, Torres M, Hernández Pérez JM, Vidal R, Miravittles M. Factores asociados a la evolución de la función pulmonar en pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina del registro español. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:495-503.
94. Needham M, Stockley RA. Exacerbations in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2005;992-1000.
95. 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; 94:695-698.
96. Piras B, Ferrarotti I, Lara B, Martínez MT, Bustamante A, Ottaviani S, Pirina P, Luisetti M, Miravittles M. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2013; 42 (1):54-64.
97. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smokers individuals with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Thorax* 1997;52:244-248.
98. Banauch G, Brantly M, Izbicki G, Hall C, Shanske A, Chavko R, Santhyadka G, Christodoulou V, Weiden M, Prezant DJ. Accelerated spirometric decline in alpha-1 antitrypsin deficient New York City Firefighters. *Chest* 2010;138(5):1116-24.
99. Wood AM, Harrison RM, Semple S, JG Ayres, RA Stockley. Outdoor air pollution is associated with disease severity in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009;34:346-353.
100. Dawkins PA, Dawkins CL, Wood AM, Nightingale PG, Stockley JA, Stockley RA. Rate of progression of lung function impairment in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; 33: 1338-1344.

- 87 **101.** Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE and the Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):358-64.
- 102.** Donaldson GC. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57(10):847-52).
- 103.** Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha-1-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1805-1809.
- 104.** Vijayasaritha K, Stockley RA. Relationship between frequency, length and treatment outcome of exacerbation to baseline lung function and lung density in alpha-1 antitrypsin deficiency COPD.
- 105.** Guest PJ, Hansell DM. High resolution computed tomography (HRCT) in emphysema associated with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Clin Radiol* 1992;45:260-266.
- 106.** King MA Stone JA, Diaz PT, Mueller CF, Becker WJ, Gadek JE. Alpha-1 antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. *Radiology* 1996;199:137-141.
- 107.** Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dawson LJ, Stockley RA. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(12): 1215-21.
- 108.** Shin MS, Ho KJ. Bronchiectasis in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: a rare occurrence? *Chest* 1993;104:1384-86.
- 109.** Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF, Benhamou D, Martin JP, Brnichou J, Sesboue R. Distribution of alpha-1 antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest* 2000;117:415-419.
- 110.** Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, Perpiñá-Tordera M. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest* 2011;140(5):1130-7.
- 111.** Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, Ballestín J, Sánchez IV, Selma Ferrer MJ, Dalfo AR, Valdecillos MB. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 15;187(8):823-31.
- 112.** Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E. Clinical course and prognosis of never smokers with severe AATD (PiZ). *Thorax* 2008;63:1091-95.
- 113.** Evald T, Dirksen A, Keittelmann S, Viskum K, Kok-Jensen A. Decline in pulmonary function in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Lung* 1990;168:579-585.

114. Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, Stephens L, Cristal RG. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *JAMA* 1988; 260(9):1259-64.
115. Stockley R, Bayley D, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1494-8.
116. Soy D, de la Roza C, Lara B, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax* 2006; 61: 1059-1064.
117. Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, Hernández JM, Lázaro L, Rodríguez E, Rodríguez-Frías F, Torres M, Lara B. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol* 2014.10.1016/j.arbres.2014.05.008.
118. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1468-1472.
119. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; 33: 1345-1353.
120. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res* 2010; 11: 136.
121. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J* 1997;10 : 2260–2263.
122. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N; Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen. Longitudinal follow-up of patients with alpha (1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest* 2001; 119: 737-744.
123. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000; 118: 1480-1485.
124. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD007851.
125. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentation therapy with alpha-1 antitrypsin. Patterns of use and adverse events. *Chest* 2003; 123: 1425-1434.

- 89 **126.** Menga G, Miravittles M, Blanco I, Echazarreta A, Rossi S, Sorroche PB, Fernández ME, Acquier M, Sáez P, Figueroa JC, Menga G. Normativas de Diagnóstico y Tratamiento del Déficit de Alfa-1 Antitripsina de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. *Rev Arg Med Respir* 2014;1:28-46.
- 127.** Gottlieb DJ, Luisetti M, Stone PJ, et al. Short-term supplementation therapy does not affect elastin degradation in severe alpha(1)-antitrypsin deficiency. The American-Italian AATD Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2069-2072.
- 128.** Ma S, Lin YY, He J, Rouhani FN, Brantly M, Turino GM. Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy and biomarkers of elastin degradation. *COPD* 2013;10:1-9.
- 129.** Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha1 antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. *Eur Respir J* 1998;11:428-433.
- 130.** Schwaiblmair M, Vogelmeier C, Fruhmans G. Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency--three-year follow-up. *Respiration* 1997;64:10-15.
- 131.** Gliklich RE, Dreyer NA. Registries for evaluating patients outcomes: A user's guide. 2nd Edition. Rockville (MD). Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2010. PMID: 21204321.
- 132.** Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Directorio de Registros Sanitarios Españoles de utilidad en Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid. AETS-ISCIII;2000.
- 133.** Programa de Acción Comunitaria sobre Enfermedades Raras 1999-2003. Decisión 1295/99/CE. DO L 155 de 22.6.1999, p. 1; European Project for Rare Disease National Plans Developments (EUROPLAN) http://www.euoplanproject.eu/_newsite_986989/index.html; Estrategia Nacional de raras 2009.
- 134.** <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>
- 135.** Lara B, Casanova A, Castillo D, Cano E, Galan G, Ojanguren I, Abaitua I, Posada M. Registros de enfermedades respiratorias integrados en el Registro Nacional de Enfermedades Raras. *Arch Bronconeumol* 2014. doi: 10.1016/j.arbres.2014.02.007.
- 136.** Stockley RA, Luisetti M, Miravittles M, Piitulainen E, Fernandez P and on behalf of the Alpha One International Registry (A.I.R.) group. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. *Eur Respir J* 2007; 29: 582-586.
- 137.** Stockley R, Dirksen A, Stolk J. Alpha-1 antitrypsin deficiency: the European Experience. *COPD* 2013; 10(1): 50-53.

- 138.** Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, Bustamante A, España PP, Casas F, et al. Usefulness of a national Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. *Respir Med* 1998; 92: 1181-1187.
- 139.** Lara B, de la Roza C, Vilà S, Vidal R, Miravittles M. Development and results of the Spanish Registry of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Int J COPD* 2007;2(3):1-6.
- 140.** Lara B, Blanco I, Miravittles M, De Gracia J, Monreal M, Orriols R, Isidro I, Abú-Shams Khalil, Morales P, Escribano P, Villena V, Vidal R, Rodrigo T, García M. Registros de enfermedades respiratorias en España: fundamentos y organización. *Arch Bronconeumol* 2011; 47(8):389-396.
- 141.** 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: 814-817.
- 142.** De la Roza C, Costa X, Vidal R, Vilà S, Rodríguez-Frías F, Jardí R, Miravittles M. Programa de cribado para el déficit de alfa-1 antitripsina en pacientes con EPOC mediante el uso de gota de sangre en papel secante. *Arch Bronconeumol* 2003;39(1):8-12.
- 143.** De la Roza, Rodríguez-Frías F, Lara B, Vidal R, Jardí R, Miravittles M. Results of a case-detection programme for alpha-1 antitrypsin deficiency in COPD patients. *Eur Respir J* 2005;26:616-622;
- 144.** De la Roza C, Lara B, Vilà S, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: situation in Spain and development of a screening program. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 290-298.
- 145.** Molina J, Flor X, García R, Timiraos R, Tirado-Conde G, Miravittles M. The IDDEA project: a strategy for the detection of alpha-1 antitrypsin deficiency in COPD patients in the primary care setting. *Ther Adv Respir Dis* 2011 (5):237.DOI:10.1177/1753465811404919.
- 146.** Stoller JK, Brantly M, Fleming LE, Bean JA, Walsh J. Formation and current results of a patients-organized registry for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chest* 2000;118(3):843-8.
- 147.** Stoller JK, Brantly M. The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD* 2013;10:26-34.
- 148.** Strange C, Stoller JK, Sandhaus RA, Dickson R, Turino G. Results of a survey of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respiration* 2006;73(2):185-90.
- 149.** Mayer A, Stoller JK, Batelson BB, Vedal S, Ruttenber AJ, Strand M, Sandhaus RA, Newman LS. Risk factors for symptoms onset in Pi*Z alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chroni Obstruct Pulmon Dis* 2007;4:485-492.
- 150.** Soriano JB, Miravittles M, Borderías L, Duran-Tauleria E, García Río F, Martínez J, Montemayor T, Muñoz L, Piñeiro L, Sánchez G, Serra J, Soler-Cataluña JJ, Torres A, Luis Viejo J, Sobradillo-Peña V, Ancochea J. Variaciones geográficas en la prevalencia de la EPOC en España: relación con el tabaquismo, mortalidad y otros factores determinantes. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(10):522-30.

- 91 **151.** Eden E, Strange C, Holladay B, Xie L. Asthma and allergy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med* 2006;100(8):1384-91.
- 152.** Tanash H, Nilsson P, Nilsson JA, Piitulainen. Survival in severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Research* 2010;11:44.
- 153.** Bogdanovica I, Godfrey F, McNeill A, Britton J. Smoking prevalence in the European Union: a comparison of national and transnational prevalence survey methods and results. *Tob Control* 2011;20: e4.

9. ANEXOS

9.1 ANEXO 1: LISTADO DE MÉDICOS REGISTRADORES

Nombre	Apellidos	Centro
José	Abal Arca	Complejo Hospitalario Ourense
Francisco Javier Jorge	Abaroa Garro	Centro de Salud De Guanarteme,
Benedicta	Abejón Insua	Hospital de Terrassa
Ramón	Agüero	Hospital Marqués de Valdecilla
María	Alfonso Imizcoz	Centro Hospitalario de Navarra
Ramón	Alkiza Basañez	Hospital de Santa Marina
Enrique	Alonso Mallo	Hospital Rio Carrión
Enrique	Alvarez-Llaneza García	Centro Médico de Asturias (Oviedo)
M ^a Teresa	Antolín García	Hospital Virgen de La Concha.
Esther	Antón Díaz	Hospital de Móstoles
Mariano	Arévalo González	Hospital General Universitario de Albacete
Rosario	Arias Castells	Hospital Clinico. Santiago
Leonor	Arranz Arana	Hospital Zumarraga
Francisco Luis	Barragan Marquez	Hospital Infanta Elena
Juan Carlos	Barros Tizon	Hospital Xeral
Teresa	Bazús González	Hospital Universitario Central de Asturias
Ignacio	Blanco Blanco	Hospital Valle del Nalón
José Jesús	Blanco Pérez	Hospital Meixoeiro S/N
Joan	Boldú Mitjans	Hospital de Navarra
Luis	Borderías Clau	Hospital San Jorge. Huesca
Miguel	Brun Otero	Hospital San Rafael
María José	Bueso Fabra	Hospital General Castellon
Ana	Bustamante	Hospital de Torrelavega
Valentín	Cabriada Nuño	Hospital Universitario de Cruces
Myriam	Calle Rubio	Hospital Clínico San Carlos. Madrid
María del Puerto	Cano Aguirre	Hospital de Torrejón

Nombre	Apellidos	Centro
Hortensia	Canto Argiz	Hospital de Cabueñes
José	Carretero	Hospital Rio Hortega
Francisco	Carrión Valero	Hospital Clínico Universitario de Valencia
Francisco	Casas Maldonado	Hu San Cecilio de Granada
Silvia	Castillo Corullon	Hospital Clinico Valencia
Rafael	Castrodeza Sanz	Hospital El Bierzo
Juan Carlos	Ceballos Romero	Hospital General de Almansa
Ernesto	Centeno	Hospital San Eloy
José Manuel	Cifrian Martinez	Hospital Marques de Valdecilla-Santander
Cristina	Ciorba	Hospital Universitario Marqués De Valdecilla
Sergio	Curi Chercoles	Hospital de Navarra
Rafael	de los Reyes Cruz	Hº Arquitecto Marcide
Eva	de Santiago Delgado	Hospital de La Princesa
Emilio	del Molino de Andrés	Hospital Príncipe de Asturias
Antonio Eduardo	Delgado Martín	Hospital de Motril
Carmen	Diego Roza	Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol
Juan Manuel	Diez Piña	Hospital de Móstoles
Yadira	Dobarganes Sanson	Ibermedic Centros Médicos
Francisco Javier	Dominguez Del Valle	Hospital de Navarra
Silvia	Dorronsor Quintana	Hospital Comarcal del Bid
Amparo	Escribano	Hospital La Fe
Pedro Pablo	España Yandiola	Hospital Galdakao
Antonio Jesús	Fernández Rodríguez	Hospital Nuestra Señora de Fátima
José Luis	Fernández Sánchez	Hospital Universitario Salamanca
José Ángel	Figuerola Mendal	Hospital Clínico Universitario
Gonzalo	Galvez Hernandez	Hospital Virgen del Castillo
Javier	Garcia De Leániz Garzón	Hospital Ramon y Cajal
José María	García García	Hospital San Agustín
Ruth	García García	Hospital Santa Bárbara
Paulina	García López	Hospital Valle de Los Pedroches
Manuel	García Marrón	Hospital de Cabueñes
Manuel Ángel	García Muñiz	Hospital San Agustin
Rosa	García Palenzuela	Centro Salud Haciadama
Mercedes	García Reymundo	Hospital de Merida
Ignacio	García-Talavera Martin	Ntra Sra de Candelaria
Luis	Goicoechea Ibarra	Hospital General de Lanzarote
Antonio Luis	Golpe Gómez	Hospital de Conxo. Chus.
Yolanda	Gonzalez Jimenez	Hospital Torrecardenas
Jaime	Gonzalvez Rey	C.s. Matama
Evaristo Javier	Grau Alario	Hospital de Alcoy
Paola	Gudiel Arriaza	Hospital Central de Asturias
Luis	Hernández Blasco	Hospital General Universitario de Alicante
Victor Manuel	Hernández Marin	Hospital Infanta Cristina (Badajoz)
José María	Hernández Pérez	Hospital G. de La Palma

Nombre	Apellidos	Centro
Alberto	Herrejón Silvestre	Hospital Dr. Peset
Rosa	Irigaray Canals	Hospital de Manacor
José	Izquierdo	Hospital Universitario "Germans Trias i Pujol" Badalona
Rocío	Jimeno Galván	Hospital Puerta Europa
M ^a Antonia	Juretschke Moragues	Hospital Universitario de Getafe
Begoña	Lahidalga Mugica	Hospital Txagorritxu
Beatriz	Lara	Hospital Arnau de Vilanova
Lourdes	Lazaro Asegurado	Hospital General Yague
Encarnación	López Gabaldón	Hospital Virgen de La Salud
Antolín	López Viña	Hospital Puerta de Hierro
José Luis	López-Campos Bodineau	Hospital Universitario Virgen del Rocio
Luis	Máiz Carro	Hospital Ramón y Cajal
José Antonio	Maldonado Pérez	Hospital Juan Ramón Jiménez
Rosa	Malo de Molina Ruiz	Hospital Puerta de Hierro
Margarita	Marín Royo	Hospital General de Castellón
Juan José	Martin Villasclaras	Hospital Carlos Haya
Daniel	Martínez Gonzalez	Hospital Marina Baixa
Maite	Martínez Martínez	Hospital 12 de Octubre
María	Martínez Ceres	Clinica La Inmaculada
M ^a José	Mejuto Marti	H ^o Arquitecto Marcide
María Jesús	Mena	Gutierrez Ortega
Francisco Javier	Michel de la Rosa	Hospital de Navarra
Marc	Miravittles	Hospital Universitario Vall D'hebron
Concepción	Morales García	H. Virgen de Las Nieves
Ángel	Muñoz Gómez	Hospital de Jaén
Rafael	Navarro Ivañez	Consortio Hospital General Universitario de Valencia
José Luis	Orcastegui Candial	Complejo Hospital de Soria
Juan	Ortiz de Saracho	Hospital El Bierzo
M ^a José	Peiron Puyal	Hospital Virgen de La Luz
José Jesús	Perez Parras	Hospital de Antequera
Xavier	Pomares Amigó	Hospital Parc Tauli Sabadell
José Ignacio	Quintana González	Hospital del Bierzo
Olga	Rajas Naranjo	Hospital de La Princesa
Cristina	Represas Represas	Hospital Xeral-Cies
Jesús	Ribas Sola	Hospital Sant Camil
Piedad	Rivas López	Hospital de León
Carlos	Rodríguez Blanco	Fundacion Jimenez Diaz
Esther	Rodríguez Gonzalez	Hospital Universitario Vall D'hebron
María Jesús	Rodríguez Nieto	Fundación Jimenez Diaz
Beatriz	Romero Romero	Hospital de Mérida
José Ignacio	Royo Gutiérrez	Hospital de Mendaro
José M ^a	Ruiz de Oña Lacasta	Hospital Ntra. Sra. del Prado
Lirios	Sacristán Bou	Hospital General Tomelloso
Andrés	Sanchez Antuña	Hospital de Avilés

Nombre	Apellidos	Centro
María Lourdes	Sanchez Osuna	Hospital Infanta Margarita
Jaume	Sauleda Roig	Hospital Son Dureta
Ana José	Seco García	Hospital de León
M. Agustín	Sojo Gonzalez	Hospital San Pedro Alcantara
Bárbara	Steen	Fundación Hospital Alcorcón
Carmen	Tarancon Llorente	Hospital Clínico Universitario Zaragoza
Frederic	Tatay Soler	Hospital de Vinarós
Mikel	Temprano Gogenola	Hospital Alto Deba
Gema	Tirado Conde	H.U. Puerto Real
María Luisa	Torres Durán	Complejo Hospitalario de Vigo
Manuel	Tumbeiro Novoa	Complejo Hospitalario de Ourense
Javier	Ugedo Urruela	Hospital de Estella
María	Vázquez Mezquita	Hospital Principe de Asturias
Héctor	Verea	Hospital Juan Canalejo
Alejandro	Veres Racamonde	Hospital Xeral Lugo
Rafael	Vidal Pla	Hospital Valle Hebrón
Brian	Vila Auli	Hospital Villajoyosa
Joan	Vilaseca Bellsola	Hospital Mollet
Francisco R.	Villegas Fernández	Hospital del Aire
Javier	Zulueta Frances	Clinica Universitaria de Navarra

9.2 ANEXO 2: PUBLICACIONES DE LA DOCTORANDA VINCULADAS CON LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN DÉFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

1. De la Roza C, Rodriguez-Frias F, Lara B, Vidal R, Miravittles M. Results of a case-detection programme for alpha-1-antitrypsin deficiency in COPD patients. *Eur Respir J*. 2005;26(4):616-22.
2. Blanco I, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha-1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Resp J* 2006;27(1): 77-84.
3. De la Roza C, Lara B, Vilà S, Miravittles M. Déficit de alfa-1 antitripsina: situación en España y desarrollo de un programa de detección de casos. *Arch Bronconeumol* 2006;42(6):290-8.
4. Soy D, de la Roza C, Lara B, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regime based on population pharmacokinetics. *Thorax* 2006; 61(12):1059-64.
5. Lara B, de la Roza C, Vilà S, Vidal R, Miravittles M. Development and results of the Spanish Registry of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Int J COPD* 2007;2(3);1-6.

6. Tirado-Conde G, Lara B, Miravittles M. Augmentation therapy for emphysema due to alpha-1 antitrypsin deficiency. *Therapeutic Advances in Respiratory disease* 2008;2(1):13-21. <http://tar.sagepub.com>
7. Lara B. EPOC y déficit de alfa-1-antitripsina. EPOC de la etiopatogenia al tratamiento. *Arch Bronconeumol* 2010; 46(4):2-8.
8. Blanco I, Lara B, de Serres F. Efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy in conditions other than pulmonary emphysema. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 12:6-14.
9. Lara B, Morales P, Blanco I, Vendrell M, de Gracia J, Monreal M, Orriols R, Isidro I, Abú-Shams K, Escribano P, Villena V, Rodrigo T, Vidal R, García-Yuste M, Miravittles M. Registros de enfermedades respiratorias en España: fundamentos y organización. *Arch Bronconeumol* 2011; 47(8):389-396.
10. Tirado-Conde G, Lara B, Casas F, Blanco I, Bustamante A, Cadenas S, Martínez MT, Lázaro L, Torres M, Hernández Pérez JM, Vidal R, Miravittles M. 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.
11. Blanco I, de Serres FJ, Cárcaba V, Lara B, Fernández-Bustillo E. Alpha-1 antitrypsin deficiency PI*Z and PI*S gene frequency distribution using on maps of the world by an inverse distance weighting (IDW) multivariate interpolation method. *Hepat Mon* 2012; 12(10HCC)x7434.DOI:10.5812/hepatmon.7434.
12. Piras B, Ferrarotti I, Lara B, Martínez M, Bustamante A, Ottaviani S, Pirina P, Luisetti M, Miravittles M. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2013;42(1):54-64.
13. Lara B, Martínez B, Marín S, Torres M, Bustamante A, Miravittles M. Déficit de alfa-1 antitripsina (AAT) asociado a la variante nula Mattawa. *Arch Bronconeumol* 2013;49(12):548-550.
14. Lara B, Casanova A, Castillo D, Cano E, Galan G, Ojanguren I, Abaitua I, Posada M. Registros de enfermedades respiratorias integrados en el Registro Nacional de Enfermedades Raras. *Arch Bronconeumol* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.02.007>.
15. Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, Hernández JM, Lázaro L, Rodríguez E, Rodríguez-Frías F, Torres M, Lara B. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol* 2014.10.1016/j.arbres.2014.05.008.



Results of a case-detection programme for α_1 -antitrypsin deficiency in COPD patients

C. de la Roza*, F. Rodríguez-Frías[#], B. Lara*, R. Vidal[†], R. Jardí[#] and M. Miravittles*

ABSTRACT: α_1 -Antitrypsin (α_1 -AT) deficiency is an underdiagnosed condition in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The present authors have conducted a nationwide case detection programme of α_1 -AT deficiency in unselected patients with COPD using dried blood spots.

The first phase analysed samples from 971 patients by determining α_1 -AT concentrations and identifying the deficient Z allele by genotyping using rapid real-time PCR. The second phase analysed 1,166 samples with α_1 -AT concentrations and identified both the S and the Z allele, but only in samples with low α_1 -AT concentrations.

A total of eight (0.37%) individuals with the severe deficiency PiZZ were detected. In addition, three patients were identified with the PiSZ genotype in the second phase (0.3%). The global cost of the programme was €41,512, which represents €19.42 per sample and €5,189 per PiZZ detected. A sensitivity analysis demonstrated that performing Z genotype to all samples would have resulted in increased costs of €28 per sample and €7,479.5 per PiZZ case identified.

In conclusion, a case detection programme of α_1 -antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease using dried blood spots is feasible and at a reasonable cost per case detected. Diagnostic yield and costs depend largely on inclusion criteria and the protocol for processing of samples.

KEYWORDS: α_1 -Antitrypsin deficiency, chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis, genetics

α_1 -Antitrypsin (α_1 -AT) deficiency is characterised by abnormally reduced α_1 -AT serum concentrations which, in the homozygote form, carries a high risk of developing early pulmonary emphysema [1].

The PiM genotype is the most frequent amongst those considered normal and the PiZ genotype is the most important of those associated with low α_1 -AT serum concentrations [2, 3].

Recent studies in Spain have demonstrated that the gene frequency of the Z allele is 1.5% in the general population [4]. Thus, in a population of ~40 million inhabitants, 8,000–12,000 patients may have a severe PiZZ homozygote deficiency [5]. Nonetheless, the current Spanish Registry of patients with α_1 -AT deficiency only includes close to 400 patients [6, 7].

Although the diagnosis of this deficiency is relatively simple, populational studies have indicated that α_1 -AT deficiency is underdiagnosed and delay in its diagnosis is frequent [8]. A recent report by the World Health Organization (WHO) and the recent guidelines of the American

Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) for the management of patients with α_1 -AT deficiency recommend the establishment of detection programmes, especially in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [9, 10].

Dried blood samples have been used for the screening and genetic diagnosis of several diseases [11]. The use of this method may facilitate the identification of new cases of α_1 -AT deficiency amongst patients with COPD, since it allows samples to be sent to a reference laboratory rapidly and at a low cost.

The current study presents the results of a detection programme of cases of α_1 -AT deficiency throughout Spain in patients with COPD using dried blood spots (DBS) on filter paper.

METHODS

The present study is a detection programme of cases of α_1 -AT deficiency in patients with COPD. According to the recommendations of the ATS/ERS, all the patients diagnosed with COPD irrespective of their severity, with unknown α_1 -AT concentrations, were candidates for participating in this programme [10].

AFFILIATIONS

*Dept of Pneumology, Institut Clínic del Tòrax, Hospital Clínic (IDIBAPS), Red Respira (FIS-ISCIII-RTIC-03/11), and [#]Depts of Biochemistry and [†]Pneumology, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

CORRESPONDENCE

M. Miravittles
Dept of Pneumology
Hospital Clínic
C/ Villarroel 170 (UVIR, esc 2, planta 3)
Barcelona 08036
Spain
Fax: 34 932275549
E-mail: marcm@clinic.ub.es

Received:

January 20 2005

Accepted after revision:

July 01 2005

SUPPORT STATEMENT

This study was supported by a grant from the Alpha One Foundation, Miami (FL, USA) and Bayer Healthcare. M. Miravittles is member of the Alpha-1 International Registry and Red Respira (ISCIII-RTIC-03/11).

For editorial comments see page 561.

Study process

Phase 1

A pilot study was initially undertaken to verify the correct functioning of the delivery circuit and sample processing. A total of five centres located close to the central laboratory participated in this study. These centres collected all the patients diagnosed with COPD attending for any reason during a period of 1 month. A total of 86 samples were sent, with no problems being observed in the delivery circuit and the processing. The results of this pilot study have recently been published [12]. Thereafter, seven pulmonologists were invited to participate in the programme, with each collecting 150 samples from patients with COPD.

All samples were processed both for quantification of the α_1 -AT serum concentrations, as well as the study of the most frequent deficient genotype, the PiZ, according to the methodology described later.

Following analysis of the samples, none of the cases with normal α_1 -AT concentrations were found to have the severe deficient PiZZ genotype and, thus, no false negatives were observed using the concentrations as the main parameter of measurement. To reduce the cost of the determination, an α_1 -AT value was defined, above which severe deficiency was ruled out. This value was obtained on studying the correlation between the different phenotypes and the concentrations obtained in DBS; it was considered to be equivalent to a serum concentration of 100 mg·dL⁻¹ [13]. To achieve a more precise genetic diagnosis of the patients with low concentrations, detection of the S genotype was added to extend the diagnosis to include the SZ and SS, as well as the ZZ genotypes. This extension of the S variant is due to the high prevalence of the S deficient allele [5, 14] and to the fact that some international registries of patients with α_1 -AT deficiency include individuals with the SZ deficient genotype, since these patients are considered to have an increased risk of developing pulmonary emphysema [15].

Phase 2

The second phase of the programme included the participation of members of the COPD task force (IRTS) of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). In regard to sample processing, the PiS and PiZ deficient genotypes were only determined in samples with α_1 -AT concentrations lower than the previously established level (100 mg·dL⁻¹) as explained earlier.

Sample collection

Drops of capillary blood were applied on five disks of paper (number 903; Schiecher & Schuell, Bioscience Inc., Keene, NH, USA) and were left to dry at room temperature prior to being sent by mail to the central study laboratory.

Data was also collected on the symptoms of the patients and the diagnosis of chronic respiratory disease. In the second phase, smoking history was also added (pack-yrs), as was the severity of pulmonary disease measured by the forced expiratory volume in one second (FEV₁; percentage of predicted). The data collected were confidential and did not contain any information allowing patient identification by any person other than the attending physician. This project

received approval from the Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona (Barcelona, Spain).

Sample processing

The serum concentrations of α_1 -AT and the S and Z deficient allelic variants were determined according to previously published methods briefly described below.

The blood sample contained in one of the disks was eluted directly in 200 μ L of diluent (PBS pH 7.4) overnight at 4°C. The product obtained was centrifuged at 21,000 g for 1 min and α_1 -AT concentrations were determined by immunophelometry (Image Immuno Chemistry System; Beckmann, Fullerton, CA, USA). The detection range of the DBS nephelometric assay was 0.284–2.84 mg·dL⁻¹ corresponding to 13–160 mg·dL⁻¹ of α_1 -AT in serum according to the regression curve. With the regression line, it is possible to estimate α_1 -AT concentrations in serum from DBS concentrations, allowing the serum reference range to be used as the normal range for both methods [13].

α_1 -AT genotyping was performed in the LightCycler analyser (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), a combination of thermal cycler and fluorometer, which achieves rapid real-time PCR with mutation detection by analysis of the melting point of one of the two fluorescent hybridisation probes [16].

Analysis

The costs derived from the analysis of samples received were calculated, taking into account the differences in the protocol for processing in both phases of the programme. The approximate cost of the quantification of α_1 -AT by immunophelometry in each sample was €10. The study of the two genotypes (S and Z) with the LightCycler DNA analyser costs €18 for each allele studied. These costs included both the material and the laboratory reagents and the personnel who carried out the studies, but did not include the acquisition costs and the costs of maintenance and usage of the laboratory equipment.

A sensitivity analysis was also performed by calculating the costs of the programme based on the application of one protocol or the other for sample processing, and also by comparing these costs with those which would be observed with the application of different selection criteria based on published programmes.

RESULTS

A total of 2,137 samples were collected. α_1 -AT serum concentrations could not be correctly determined in 108 cases (5%) because the sample did not have the minimum amount required for reliable quantification. In all these cases, genotype determination was undertaken, since a sufficient quantity of DNA could be extracted in all the samples for the present study.

The clinical characteristics of the populations studied in the two phases are reported in table 1. A greater proportion of male patients were observed and the mean FEV₁ in the second phase was 48%.

The flow charts of patients in the two phases of this programme are shown in figures 1 and 2.

TABLE 1 Clinical characteristics of the patients included

	1st phase	2nd phase
Subjects n	971	1167
Sex males	809 (83.1)	1,031 (88.3)
Age yrs	68.5 ± 11.7	70 ± 31.7
Smoking[#]	820 (85.1)	1,048 (89.8)
Cigarettes packs·yr⁻¹	NR	53.8 ± 33.7
Diagnosis[†]		
COPD	794 (81.9)	1,030 (88.3)
Chronic bronchitis	124 (12.8)	157 (13.5)
Emphysema	170 (17.5)	134 (11.5)
Bronchiectasis	49 (5.1)	44 (3.8)
Asthma	76 (7.8)	43 (3.7)
Pulmonary function (FEV ₁ % pred)	NR	48 ± 16.1
Predominant symptoms[‡]		
Exertional dyspnoea	825 (85.2)	1,031 (88.3)
Episodic dyspnoea	481 (49.7)	357 (30.6)
Chronic cough	722 (74.6)	772 (66.2)
Expectoration	633 (65.4)	718 (61.5)

Data are presented as n (%) or mean ± SD. COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁ % pred: forced expiratory volume in one second per cent predicted; NR: not reported in the first phase. [#]: smokers or ex-smokers; [†]: the percentages add up to >100% because each patient may have more than one diagnosis or predominant symptom.

Phase 1

In the first phase, 971 samples were processed both for the quantification of α_1 -AT and the determination of the Z-deficient genotype. Concentrations above the cut-off point established as normal were detected in 841 samples (86.6%); 62 samples (6.4%) presented low concentrations and the sample size was insufficient for α_1 -AT quantification in 68 (7%).

Among the individuals with normal concentrations, the Z allele was not detected in 833 (99%) and was detected in eight

patients in heterozygote state (0.95%). No PiZZ homozygote was detected.

Amongst the individuals with deficient concentrations, the ZZ homozygote state was detected in four (6.4%), all of whom had α_1 -AT concentrations <50 mg·dL⁻¹. A total of 12 (19.3%) had the Z allele in the heterozygote state and in 46 (74.2%) the Z allele was not detected. Of these 46 samples with no evidence of the Z allele, 95.4% had α_1 -AT concentrations greater than or equal to the equivalent of a serum concentration of 70 mg·dL⁻¹, thereby ruling out a severe deficiency and suggesting the presence of a variant, such as the S, which is very frequent in Spain. To verify these results the presence of S alleles was evaluated in the second phase of the programme. The present authors do not have any further information on the remaining 4.6% (two individuals) with α_1 -AT concentrations <70 mg·dL⁻¹. The physicians in charge were informed about these results and advice was given to complete the study, although this was beyond the scope of the study.

Finally, amongst the individuals in whom α_1 -AT could not be quantified, one patient (1.5%) was found to be a PiZZ homozygote, three (4.4%) had a Z allele in heterozygote state and 64 (94.1%) did not have any Z allele. The gene frequency for the Z allele in this population of COPD patients was 1.69%.

Phase 2

Of the total of 1,166 samples studied, a severe deficiency was ruled out in 1,092 (93.6%), since α_1 -AT concentrations were found to be above the established cut-off point the study was discontinued. The S and Z genotypes were determined in the remaining 74 samples, 34 with low α_1 -AT concentrations and 40 in which α_1 -AT quantification was not possible. Of the 34 cases with low concentrations, three (0.3%) were found to have a severe PiZZ deficiency and 14 (1.2%) had a Z allele in a heterozygote state. With respect to the S allele, three individuals (0.3%) presented the S allele in the homozygote state, 11 (0.9%) had an S allele in the heterozygote state and three (0.3%) had the SZ combination.

The S and Z alleles were not presented in any of the remaining 40 cases (3.4%) in whom α_1 -AT quantification could not be

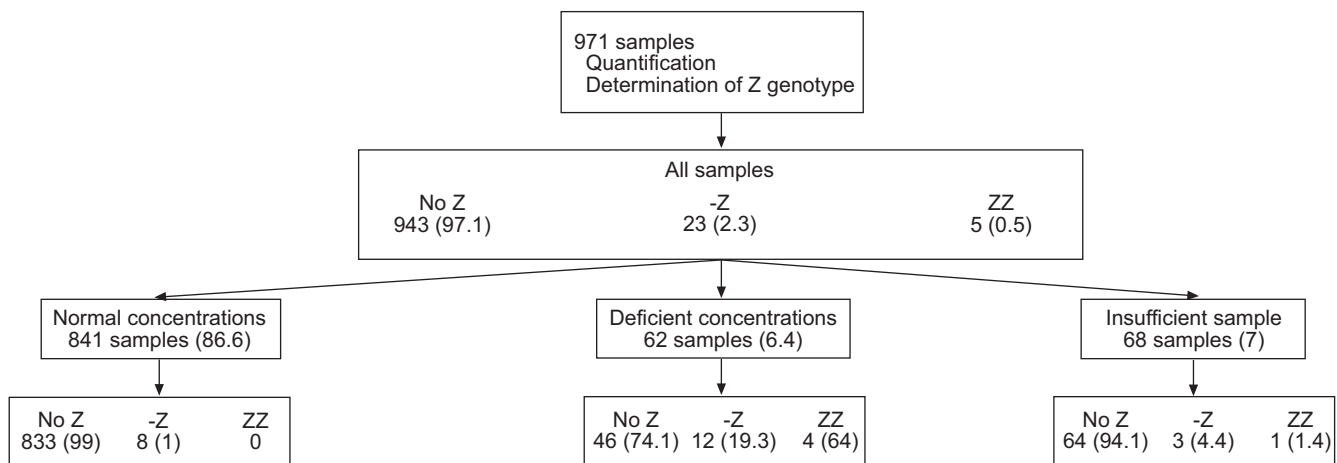


FIGURE 1. Flow chart of patients in the first phase of the case detection programme of α_1 -antitrypsin deficiency. Data are presented as n (%). Deficient concentrations defined as those equivalent to concentrations <100 mg·dL⁻¹.

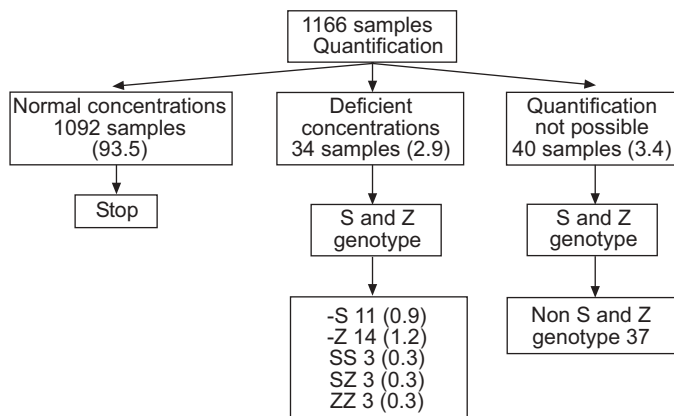


FIGURE 2. Flow chart of patients in the second phase of the detection programme of α_1 -antitrypsin deficiency. Data are presented as n (%).

performed because of difficulties in extracting sufficient protein for the analysis.

Global results

From the whole sample studied (2,137 samples) 1,933 patients (90.5%) showed normal α_1 -AT concentrations, 96 (4.5%) had concentrations which were lower than the cut-off value and in 108 (5%) α_1 -AT quantification could not be performed. A total of eight patients were found to have a severe ZZ deficiency (0.37% of the overall sample).

Costs study

The cost of the first phase was €27,188. In the second phase, in which S and Z genotype determinations were performed only in the samples with deficient concentrations or when quantification was not possible, the cost was of €14,324. The total cost of the programme was, therefore, €41,512. Thus, the mean cost per sample was €19.4 and the cost per ZZ case detected was €5,189 (table 2).

Sensitivity analysis

If, on calculating the costs of the programme, the present study had analysed all the samples following the approach used in phase 1 of the programme, the total cost would have been €59,836, with a much higher cost per case detected (€7,479.5).

Nonetheless, if the approach had been that followed in phase 2, with determination of the S and Z genotypes only in the samples with deficient concentrations, the total cost would have been €28,714 with a mean cost per sample of €13.4 and a cost per case of ZZ detected of €3,589.

With the use of the most restrictive selection criteria, such as that followed in Italy in individuals with clinical suspicion of α_1 -AT deficiency and in familial studies instead of in all patients with COPD, the detection rate was 8.2% [17]. On application of these criteria in the current population (n=2,137), 175 individuals with deficient concentrations would have been detected, 78% (136) of whom would have been individuals with a severe PiZZ deficiency.

On analysing the costs of this supposition and the determination of the genotype only in samples with deficient concentrations, the approximate costs of the programme would have been €28,030 with the cost per PiZZ case detected being only €206.

DISCUSSION

Although the diagnosis of α_1 -AT deficiency is relatively simple, population studies have indicated that this disease is underdiagnosed and a delay in diagnosis is very common [8]. Recent studies in Spain have demonstrated a gene frequency of 1.5% for the Z allele in the general population [4], indicating that 8,000–12,000 individuals may have the PiZZ deficiency [5]. The prevalence of COPD in Spain has been estimated to be 9% in subjects aged 40–70 yrs, which signifies that ~1,300,000 people suffer from the disease [17]. The current programme identified eight (0.37%) PiZZ individuals from a total of 2,137 patients with COPD. According to these results, it may be speculated that nearly 5,000 patients with COPD may be carriers of the PiZZ genotype; therefore, between 35–60% of PiZZ develop COPD. The gene frequency of the Z allele observed in the first phase of the study (1.69%) was only slightly higher than that found in the general Spanish population. This difference was smaller than expected. A possible explanation for this could be the different origin of the populations. The general population sample was obtained from a single city and the patients from the whole country.

The rate of detection in Spain is low, although it is similar to that of other countries. In this context, the present programme

TABLE 2 Costs of the α_1 -antitrypsin deficiency detection programme using dried blood samples on filter paper

	First phase			Second phase				Mean cost			
	Total	N	D	I	Total	N	D	I	Total	Per sample	Per Pi ZZ detected
Samples n	971	841	62	68	1166	1092	34	40	2137		
Real approach		€28 per sample: €27188			€14324	€10 × 1092: €46 × 74: €3404 €10920			€41512	€19.42	€5189
Approach as 1st phase		€28 per sample; 2137 samples: €59836							€59836	€28	€7479.5
Approach as 2nd phase	€10 × 841, €46 × 130: €14390				€10 × 1092, €46 × 74: €14324				€28714	€13.43	€3589

N: normal concentration; D: deficient concentration; I: insufficient sample.

of case detection was initiated following the WHO [9] and the recent ATS/ERS guidelines [10] for patients with COPD, which strongly recommend (type A recommendation) performing diagnostic testing for the deficiency in symptomatic adults with emphysema or COPD.

During the development of the programme, a change was produced in the strategy of sample processing. In the first phase, both the quantification of α_1 -AT and the determination of the Z genotype were performed in all the samples, and a severe PiZZ deficiency was not found in any of the subjects with normal concentrations. The absence of false negatives allowed samples with normal concentrations in the second phase to be qualified as nondeficient and the study was discontinued. Further study was reserved for the determination of the genotype in samples in which low concentrations were observed, or in those in which quantification of α_1 -AT was not possible, thereby reducing costs and simplifying sample processing. This new approach does not allow detection of some individuals with the PiMZ phenotype. However, the aim of the present study was not to establish the gene frequency of the Z allele, but to identify patients with severe homozygous PiZZ deficiency in an attempt to prevent progressive impairment in pulmonary function.

Another change was the extension of the genotype studies to the S allele, since 46 individuals in the first phase were found to have deficient concentrations with no evidence of the Z allele, which may probably be explained by the high prevalence of the S allele in the Spanish population [5, 14].

It is of note that in the second phase of the programme, 40 samples were detected with insufficient protein material for α_1 -AT quantification, probably because of problems with the storage circuit or delivery procedure, which denaturalised the protein content in the DBS. This makes it necessary to ensure correct and extensive information for participating physicians concerning the methodology to be followed in detection programmes with respect to sample collection, storage and delivery. Nonetheless, no S or Z alleles were detected in this group by genotyping.

More cases of PiZZ were detected in the first phase than in the second, perhaps due to the different origin of the samples. Physicians particularly interested in the management of PiZZ patients working in reference centres participated in the first phase, which may explain the inclusion of patients with more advanced lung disease. On the contrary, in the second phase the participating physicians worked with patients with COPD in some centres that were not reference centres and probably included patients with less severe disease. The recruitment of patients with mild COPD would lead to a lower diagnostic yield, although the patients with homozygote ZZ genotype and mild pulmonary disease would be those who would most benefit from early detection, since early measures could be undertaken to avoid progression of pulmonary disease. The current authors cannot rule out that the different detection rates in both phases of the study are also due to geographic differences in gene frequencies of both the Z and the S alleles.

The costs associated with the programme were calculated per sample and per PiZZ case detected according to the two-phase

processing method. Moreover, a sensitivity study was performed comparing these costs with those which would have been obtained by undertaking the programme following either the phase 1 or phase 2 approach (table 2). The costs of a possible programme in which different patient selection criteria were applied were also compared. The present authors found that the cost of the programme depends on several factors. First, the type of patient included, since a programme that aims at detecting cases with a milder pulmonary disease would have a lower rate of detection and, thus, the costs would be higher. In programmes including only cases with a high level of suspicion of having the deficiency, the performance would be greater and the cost per case detected would be lower.

Another factor influencing the costs is the protocol of sample processing. When the objective is that of detecting patients with a severe PiZZ deficiency, determination of the phenotype only in samples with deficient concentrations significantly reduces the costs. Nonetheless, if the genotype is studied in all the cases, regardless of the α_1 -AT concentrations, the possible detection of deficient alleles in a heterozygote state would rise, together with an important increase in costs.

In the current study, the authors used DBS on filter paper since it is a method used in the screening of other genetic diseases [11] and its use in the present study was found to be simple, rapid and reasonable in cost for the detection of the α_1 -AT deficiency. The collection of samples with this method is minimally invasive and samples may be easily stored and delivered, thereby favouring easy access to the central laboratory for the samples from different geographically located centres. In a previous study, a method of immunophelometry was developed and validated for the quantitative determination of α_1 -AT in DBS on filter paper, achieving an excellent correlation with the standard technique used in serum samples, and thereby demonstrating its utility in the diagnosis of this deficiency [13]. Moreover, the rapid analytical technique of the PiS and PiZ genotypes used in the current study perfectly correlated with the previously validated PCR and DNA sequencing method, which, despite its efficacy, is laborious and time consuming [16].

The presented results differ from those reported in other countries in which α_1 -AT deficiency detection programmes with similar characteristics have been carried out. One programme undertaken in Italy studied a total of 1,841 patients and identified 151 with a severe α_1 -AT deficiency (8.2%), 118 of which were PiZZ [18]. The detection rates in the current study were lower than those of the Italian study, because LUISETTI *et al.* [18] included patients with clinical suspicion or familial studies of α_1 -AT deficiency, and did not include all the patients with COPD, unlike what was followed in the programme of the present study.

In contrast, in another programme carried out in Germany [19], much lower detection rates than presented here were observed, with 1,060 patients being studied and none showing the ZZ homozygote genotype. This is probably due to the population studied being made up of individuals with different types of chronic respiratory diseases, included by general physicians and specialists. Another study performed in

the USA applied detection by DBS on filter paper in 969 patients diagnosed with emphysema, asthma or chronic bronchitis, and the rates of detection were one ZZ case every 31 samples and one out of every nine samples had the MZ heterozygote [20].

In conclusion, the current case detection programme presented intermediate detection rates compared with those that include patients with clinical suspicion of the deficiency and those that include patients with different types of chronic respiratory disease. When designing a case detection programme, both the protocol of sample processing and the inclusion criteria for the candidates should be taken into account, since both factors have a decisive influence on the performance of the programme and its costs.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the steering committee members of the Spanish Registry who provided the samples for the phase 1 of the study: J.C. Barros-Tizon (Hospital Xeral Cies, Vigo); I. Blanco (Hospital Valle del Nalón, Asturias); A. Bustamante (Hospital de Sierrallana, Cantabria); F. Casas Maldonado (Hospital Clinico San Cecilio, Granada); C. Escudero (Hospital de Covadonga, Oviedo); P.P. España (Hospital de Galdakao, Vizcaya); and M.T. Martinez Martinez (Hospital 12 de Octubre, Madrid).

The authors would also like to thank M. Schaper for her cooperation in the processing of samples and C. Esquinas for her cooperation in data management.

Moreover, the authors thank the other investigators participating in the programme: J.L. Alvarez-Sala, M. Calle, J.L. Rodríguez Hermosa (Hospital Clínico San Carlos, Madrid); J. Ancochea, O. Rajas (Hospital de la Princesa, Madrid); M.J. Aviles (Hospital Los Arcos, Santiago de la Ribera, Murcia); R. Ayerbe (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva); E. Borrell, M. Freixas (ABS Sant Roc, Badalona); J. Cifrián (Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Cantabria); G. Díaz González (C.S. El Cristo, Oviedo); C. Domingo Ribas (Corporació Parc Taulí, Sabadell); J. Fernández-Bujarrabal (Hospital Gregorio Marañón, Madrid). J.B. Galdiz (Hospital de Cruces, Bilbao); F. García Río, C. Villasante (Hospital U. La Paz, Madrid). M.P. Girón, J.A. Lopez Muñoz (Hospital del Sagrat Cor, Barcelona). A. González Castro (C.E. Dr Fleming, Sevilla); N. Gonzalez Mangado (Fundación Jimenez Díaz, Madrid); A. Herrejon (Hospital Universitario Dr Peset, Valencia); E. Hidalgo (Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco, Córdoba); J. Hueto Perez de Heredia (Hospital Virgen del Camino, Pamplona); J.L. Izquierdo Alonso (Hospital Universitario Guadalajara, Guadalajara); L. Lázaro (Hospital General Yague, Burgos); A. Leon Jiménez (Hospital Puerta del Mar, Cadiz); A. Marin Arquedas (CAP Sant Feliu de Llobregat II); F.L. Marquez Perez (Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz); E. Marquilles, E. Martín (Hospital General de Manresa); J.J. Martín Villasclaras (Hospital Carlos Haya, Málaga); M. Martinez Frances (Hospital Universitario La Fe, Valencia); R. Monteserín (CAP Sardenya, Barcelona); L. Muñoz Cabrera (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba); F. Payo (Hospital Central de Asturias, Oviedo); C. Pellicer (Hospital Francesc de Borja, Gandía, Valencia); J.A. Quintano

(Centro de Salud de Lucena, Lucena, Córdoba); J.R. Donado (Hospital Virgen de Altagracia, Ciudad Real); N. Sánchez (CAP Rosello, Barcelona); C. Santiveri (Hospital Dos de Maig, Barcelona); J.J. Soler Cataluña (Hospital General de Requena, Valencia); M. Sorribes (ABS 4 Riu Nord-Riu Sud, Barcelona); C. Tarancon (Hospital Clínico Universitario, Zaragoza); I. Hospital Guardiola, C. Bayona Faro, (ABS Valls Urba, Tarragona); and S. Hernandez, C.A.P Jaume I, C. Llor Vila (CAP Tarraco, Tarragona).

REFERENCES

- 1 Carrel RW, Lomas DA, Sidhar S, Foreman R. α_1 -Antitrypsin deficiency. A conformational disease. *Chest* 1996; 110: Suppl. 6, 243S–247S.
- 2 Mastrangeli A, Crystal RG. Alpha 1-antitrypsin. An introduction. In: Crystal RG, ed. Alpha 1-antitrypsin deficiency, biology, pathogenesis, clinical manifestations, therapy. New York, Marcel Dekker Inc., 1996; pp. 3–18.
- 3 Eriksson S. A 20 year perspective on α_1 -antitrypsin deficiency. *Chest* 1996; 110: 237–242.
- 4 Vidal R, Miravittles M, Jardí R, et al. Estudio de la frecuencia de los diferentes fenotipos de la alfa-1-antitripsina en una población de Barcelona. [Study of the frequency of different phenotypes of alpha-1-antitrypsin in a population of Barcelona.] *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 211–214.
- 5 Blanco I, Fernandez-Bustillo E, de Serres FJ, Alkassam D, Rodriguez 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. [PiS and PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency estimated prevalence and number of deficient subjects in Spain.] *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 761–765.
- 6 Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, et al. Usefulness of a national Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. *Respir Med* 1998; 92: 1181–1187.
- 7 Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, et al. Estado actual del tratamiento sustitutivo en el enfisema congénito por déficit de alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Nacional. [The current state of substitution treatment in congenital emphysema due to alpha-1-antitrypsin deficiency. The Report of the National Registry.] *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 446–454.
- 8 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. *Chest* 1997; 111: 394–403.
- 9 Anonymous. Alpha 1 antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1997; 75: 397–415.
- 10 American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818–900.
- 11 Caggana M, Conroy JM, Pass KA. Rapid, efficient method for multiplex amplification from filter paper. *Hum Mutant* 1997; 11: 404–409.
- 12 De la Roza C, Costa X, Vidal R, et al. Screening program for alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease, using dried blood spots on filter paper. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39: 8–12.
- 13** Costa X, Jardí R, Rodríguez F, *et al.* Easy method for screening dried blood spot specimens on filter paper for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2000; 15: 1111–1115.
- 14** Blanco I, Fernandez E. Alpha 1 antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Spain: an analysis of the published surveys. *Respir Med* 2001; 95: 109–114.
- 15** Alvarez-Granda L, Cabero-Perez MJ, Bustamante-Ruiz A, Gonzalez-Lamuno D, Delgado-Rodriguez M, Garcia-Fuentes M. PI SZ phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 659–661.
- 16** Rodriguez F, Jardi R, Costa X, *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 15; 166: 814–817.
- 17** Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, *et al.* Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981–989.
- 18** 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: 169–172.
- 19** Wencker M, Marx A, Konietzko N, Schaefer B, Campbell EJ. Screening for alpha Pi deficiency in patients with lung diseases. *Eur Respir J* 2002; 20: 319–324.
- 20** Brantly M, Mishra V, Zienko L. Statewide targeted screening and detection of AAT deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A222.



Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of α_1 -antitrypsin deficiency in European countries

I. Blanco*, F.J. de Serres[#], E. Fernandez-Bustillo[†], B. Lara⁺ and M. Miravittles⁺

ABSTRACT: The current study focuses on developing estimates of the numbers of individuals carrying the two most common deficiency alleles, PI*S and PI*Z, for α_1 -antitrypsin deficiency (AT-D) in Europe.

Criteria for selection of epidemiological studies were: 1) AT phenotyping performed by isoelectrofocusing or antigen–antibody crossed electrophoresis; 2) rejection of “screening studies”; 3) statistical precision factor score of ≥ 5 for Southwest, Western and Northern Europe, ≥ 4 for Central Europe, ≥ 3 for Eastern Europe; and 4) samples representative of the general population.

A total of 75,390 individuals were selected from 21 European countries (one each from Austria, Belgium, Latvia, Hungary, Serbia-Montenegro, Sweden and Switzerland; two each from Denmark, Estonia and Lithuania; three each from Portugal and the UK; four each from Finland, the Netherlands, Norway and Spain; five each from Russia and Germany; six from Poland; eight from Italy; and nine from France). The total AT-D populations of a particular phenotype in the countries selected were: 124,594 ZZ; 560,515 SZ; 16,323,226 MZ; 630,401 SS; and 36,716,819 MS. The largest number of ZZ (5,000–15,000) were in Italy, Spain, Germany, France, the UK, Latvia, Sweden and Denmark, followed by Belgium, Portugal, Serbia-Montenegro, Russia, The Netherlands, Norway and Austria (1,000–2,000), with $<1,000$ in each of the remaining countries.

A remarkable lack in number of reliable epidemiological studies and marked differences among these European countries and regions within a given country was also found.

KEYWORDS: α_1 -Antitrypsin deficiency, α_1 -protease inhibitor, Europe, genetic epidemiology, protease inhibitor phenotypes

Although α_1 -antitrypsin (AT) deficiency (AT-D) is one of the most common hereditary disorders in Europe, AT-D prevalence varies markedly from one country to another, as well as from one region to another within a given country [1].

AT is the most prevalent proteases inhibitor in the human serum, and is secreted mainly by hepatocytes [2]. The AT gene is highly pleomorphic, with ~ 100 alleles having been identified to date. Variants are classified according to the protease inhibitor (PI) system, by means of isoelectrofocusing (IEF). Variants that confer an increased risk for developing diseases are those in which deficiency or null alleles are combined in homozygous or heterozygous states that encode AT plasma concentrations $<60\%$. Most pathology related to AT-D is linked to the Z allele and, in clinical practice, 96% of patients have a ZZ phenotype [3–6]. The remaining 4% mostly

belongs to SZ, MZ and, in a smaller amount, to other rare deficiency or null phenotypes. The risk of developing diseases for PI SS and PI MS phenotypes has been the topic of longstanding controversy, but no clear evidence on the relationship among these phenotypes with AT-D-associated diseases has been established to date [2, 5, 6].

AT-D is not properly a disease, but a predisposition for the development of a number of diseases throughout life, mainly pulmonary emphysema and several types of hepatopathies in both children and adults [2, 3].

Knowledge of the AT-D prevalence in every community is essential from a public health perspective. The current study specifically attempts to determine estimates of the prevalence and number of subjects carrying the most common defective alleles, PI*S and PI*Z, in each

AFFILIATIONS

*Internal Medicine Division, Respiratory Diseases Branch, Hospital Valle del Nalon, Langreo, Principado de Asturias, [†]Bio-statistics Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Principado de Asturias, and ⁺Servei de Pneumologia, Institut Clinic del Torax, IDIBAPS, Red Respira RTIC 03/11 ISCIII, Hospital Clinic, Barcelona, Catalonia, Spain. [#]Laboratory of Molecular Toxicology, Environmental Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA.

CORRESPONDENCE

I. Blanco
Dept of Internal Medicine
Respiratory Diseases Branch
Hospital Valle del Nalón
33920 Langreo
Principado de Asturias
Spain
Fax: 34 985652006
E-mail:
ignacio.blanco@sespa.princast.es/
ignablanco@yahoo.es

Received:
May 30 2005
Accepted after revision:
August 15 2005

European Respiratory Journal
Print ISSN 0903-1936
Online ISSN 1399-3003

of the individual European countries. The current study estimates the total number of ZZ, SZ and MZ individuals in each European country, and goes beyond earlier publications by others [7–10], in which only the allele frequencies for PI*M, PI*S and PI*Z were reported for individual cohorts in individual cities or geographical regions. Moreover, the present approach is a step beyond other recently published reports, where the numbers of subjects at risk were calculated from data reported by a mixture of reliable and unreliable epidemiological studies [1, 11].

METHODS

Sources of the control cohort data used in the present study

The authors of the present study worked independently and with different methodological approaches on AT-D epidemiology, and have published their research in different peer-reviewed journals [1, 8, 9, 11]. The authors' individual databases were combined to generate a common database used in the present meta-analysis. The present study utilises available data from epidemiological studies performed by others to determine the frequencies of deficiency allele combinations for PI*S and PI*Z, in the healthy control cohorts of individual case studies from European countries. The data from these individual cohorts for a given country were combined to obtain mean frequencies for the PI*M, PI*S and PI*Z alleles. The allele frequencies were then used to calculate the total numbers of individuals in each of the five major defective phenotypic classes of interest (namely, PI MS, PI MZ, PI SS, PI SZ and PI ZZ) in the total population of each of these countries and all of Europe.

The formulas for developing estimates of the allele frequencies gene prevalence, the numbers of deficiency allele combinations and 95% confidence intervals (95% CI) were discussed in several earlier papers [9, 11]. Allele frequencies have been expressed as the total number of PI*S and PI*Z, whether in homo- or heterozygotes, per 1,000 alleles of all PI types.

The prevalence of each phenotype was calculated by applying the Hardy-Weinberg equilibrium statistical formula. The data on the number of individuals in different countries were obtained from the World Factbook database, updated in July 2004 [12].

To assess the statistical reliability of each survey, the coefficient of variation for PI*S and PI*Z frequencies in each control cohort was calculated. This coefficient of variation provides an estimate of the precision (or better, the imprecision) of results from each survey. The formulas for developing estimates of numerical precision factor scores (PFS) to obtain a value scale from 0 to 12 with which to assess the statistical quality in terms of precision (or imprecision) of each selected survey were discussed in earlier papers [9, 11].

Criteria for selection of studies

Reliable selected studies for the present meta-analysis should fulfil the following criteria: 1) AT phenotyping performed by IEF or antigen-antibody crossed electrophoresis; 2) rejection of "screening studies"; 3) statistical precision factor score of ≥ 5 for Southwest, Western and Northern Europe, ≥ 4 for Central Europe, ≥ 3 for Eastern Europe; and 4) samples representative of the general population.

Criterion 1: Laboratory techniques for the phenotypic identification of PI*S and PI*Z deficiency alleles

In most of the selected surveys, phenotypic characterisation was carried out by means of the IEF method. This technique provides a reliable detection of individuals carrying either normal or S and Z variant alleles, but not null alleles. There is no evidence that the phenotypic identification of PI*S and PI*Z deficiency alleles in the IEF technique is complicated by phenocopies (*i.e.* mutations in other codons that would give a polypeptide chain with isoelectric points identical to those of the PI*S and PI*Z variants) [6]. Thus, present evidence supports the widespread use of IEF for the rapid, inexpensive, and critical identification of the S and Z variants.

Starch gel electrophoresis is a less reliable method. The antigen-antibody crossed electrophoresis technique is an expensive and time-consuming method, and although it does give reliable results, since 1976, antigen-antibody crossed electrophoresis has been gradually replaced by IEF. To the current authors' knowledge, no studies from European IEF diagnosis were later corroborated with follow-up DNA-sequencing studies to provide confirmation at the molecular level.

Criterion 2: Screening studies

Surveys in which phenotypes were identified by selecting sera with AT serum levels below normal values were omitted because they could give an excessive number of Z alleles. In addition, they could introduce bias, as moderate deficiency phenotypes, such as MS, SS and MZ, could express AT serum concentrations over a given cut-off value.

Criterion 3: Numerical precision factor score for assessing the statistical quality in terms of precision (or imprecision) of each selected survey

As the coefficient of variation depends on the sample size and the PI*S and PI*Z allelic frequencies, the current authors used different cut-off values of PFS for European countries. In general, PI*Z frequencies in Europe range between 0 and 30 per 1,000, but PI*S frequencies fluctuate between a wider range of 5–150 per 1,000. Therefore, cohorts from countries having excessively high PI*S frequencies will give a deceptively higher PFS than others with much lower PI*S frequencies, but similar or higher PI*Z frequencies. Thus, PFS should be adapted for different regions and countries, adjusting the PFS rise by PI*S frequencies.

Consequently, the current authors considered that an appropriate value for the PFS for the Iberian Peninsula, Western Europe and Northern Europe (where PI*S frequencies are of ~ 25 –150 per 1,000, and PI*Z frequencies are ~ 12 –30 per 1,000) should be ≥ 5 . An appropriate PFS for Central Europe (where PI*S frequencies decrease to 15–30 per 1,000, and PI*Z frequencies are ~ 5 –10 per 1,000) should be ≥ 4 . Finally, for Eastern and far distant regions of Southern and Northern Europe (where both PI*S and PI*Z frequencies are very low), the current authors have accepted a PFS value of ≥ 3 for selection.

Criterion 4: Cohort composition

Only the data of the control group cohort phenotypes in each paper (*i.e.* blood donors, workers, healthy unrelated persons,

TABLE 1 Estimates of the protease inhibitor (PI)*S and PI*Z gene frequency and phenotype prevalence of each of the five phenotypic classes in the 21 European countries studied

Country total population	n [#]	Calculated frequency × 1000 [†]					Calculated prevalence 1/× (Hardy-Weinberg) [*]					Calculated prevalence 1/× (Hardy-Weinberg) [*]		Total PI*S and PI*Z calculated prevalence 1/× (Hardy-Weinberg)
		PI*S	PI*Z	PI MZ	PI SZ	PI ZZ	PI MS	PI SS	PI SZ	PI ZZ	PI SS	PI SS		
Austria 8174762	868 (6.4)	20 (14–28)	13 (9–20)	1/39 (25–61)	1/1872 (879–4062)	1/5697 (2464–13478)	1/26 (18–37)	1/2460 (1254–4897)						1/15
Belgium 10348276	1345 (10.8)	54 (46–63)	16.7 (12–22)	1/32 (24–44)	1/551 (349–876)	1/3573 (1972–6539)	1/10 (8–12)	1/339 (247–469)						1/7
Denmark 5413392	1096 (12)	28 (25–30)	27 (24–29)	1/20 (18–21)	1/663 (562–783)	1/1368 (1157–1617)	1/19 (17–21)	1/1286 (1091–1517)						1/9
Estonia 1341664	1850 (6.5)	12.7 (9–17)	24 (19–29)	1/22 (17–27)	1/1636 (992–2718)	1/1636 (992–2718)	1/41 (30–55)	1/6197 (3459–1198)						1/14
Finland 5214512	2112 (4.3)	7 (5–10)	6.6 (4–9.7)	1/76 (52–113)	1/10278 (4890–21916)	1/22758 (10621–49527)	1/69 (48–100)	1/18566 (9007–38792)						1/36
France 60424213	8753 (8.3)	76 (72–80)	12.8 (11–14.6)	1/43 (37–49)	1/512 (426–615)	1/6054 (4652–7886)	1/7 (7–8)	1/173 (156–192)						1/6
Germany 82424609	5886 (5.1)	21 (18–23)	9.8 (8–11.8)	1/52 (43–63)	1/2418 (1774–3302)	1/10299 (7120–14931)	1/25 (22–28)	1/2271 (1769–2920)						1/16
Hungary 10032375	1036 (5.9)	25 (19–33)	6.7 (3.8–11)	1/76 (44–135)	1/2949 (1304–6844)	1/21904 (7418–67495)	1/1588 (916–2776)	1/21 (16–27)						1/16
Italy 56057477	12239 (7.6)	23 (21–25)	16 (15–18)	1/32 (29–35)	1/1336 (1115–1601)	1/3708 (3048–4513)	1/23 (21–25)	1/1924 (1631–2272)						1/13
Latvia 2306306	288 (5.6)	31 (19–50)	45 (30–60)	1/12 (8–18)	1/354 (151–861)	1/491 (227–1091)	1/17 (11–29)	1/1024 (402–2718)						1/7
Lithuania 3607899	1995 (6.4)	17 (13–21)	15 (12–19)	1/34 (26–45)	1/1980 (1201–3284)	1/4422 (2644–7443)	1/31 (24–40)	1/3546 (2182–5797)						1/16
The Netherlands 16318199	2539 (4.8)	21 (18–26)	10 (7.7–13)	1/50 (38–67)	1/2275 (1427–3646)	1/9536 (5475–16725)	1/24 (20–29)	1/2170 (1487–3179)						1/16
Norway 4574560	4492 (8.2)	25 (21–28)	18 (16–21)	1/28 (24–33)	1/1095 (824–1458)	1/2929 (2156–3986)	1/21 (18–24)	1/1638 (1258–2134)						1/12
Poland 38626349	9539 (4.9)	15 (13–17)	4 (3–5)	1/123 (98–155)	1/8169 (5800–11529)	1/58319 (37177–91784)	1/34 (31–39)	1/4577 (3619–5792)						1/27
Portugal 10524145	1449 (6.2)	129 (117–141)	13.8 (10–19)	1/42 (30–59)	1/281 (186–428)	1/5249 (2788–9987)	1/5 (4–5)	1/60 (50–73)						1/4
Russia 143782338	2787 (3.5)	10 (7–13)	3 (2–5)	1/149 (93–241)	1/15141 (7243–32167)	1/86065 (33951–23894)	1/52 (40–69)	1/10655 (6181–18486)						1/38
Serbia 10825900	1060 (5.1)	7 (4–11)	12.7 (8–18)	1/40 (27–60)	1/5945 (2350–15500)	1/6165 (2846–13600)	1/77 (45–137)	1/22931 (7764–70661)						1/26
Spain 40280780	2458 (7.7)	104 (96–113)	17 (14–21)	1/33 (26–41)	1/278 (206–375)	1/3334 (2175–5164)	1/5 (5–6)	1/92 (78–109)						1/4
Sweden 8986400	1062 (8.81)	24 (18–32)	23 (17–30)	1/23 (17–31)	1/885 (506–1562)	1/1879 (1066–3345)	1/21 (16–29)	1/1668 (963–2917)						1/11
Switzerland 7450867	1148 (8.1)	38 (31–47)	11 (7–17)	46 (31–70)	1/152 (630–2131)	7798 (3544–17485)	14 (11–17)	681 (448–1039)						1/10
UK 60270708	4775 (6.5)	27 (24–31)	12 (10–14)	44 (36–53)	1/533 (1127–2088)	7018 (4838–10205)	19 (17–22)	1339 (1051–1708)						1/13
European totals	75390 (6.9)	33 (32–34)	14.5 (14–15)	1/36 (35–38)	1/1051 (980–1126)	1/4727 (4348–5139)	1/16 (16–17)	1/934 (884–987)						1/11

Data are presented as n (95% confidence interval), unless otherwise stated. [#]: number of subjects (mean precision factor score); ^{*}: numbers in parentheses represent 95% confidence interval.

TABLE 2 Estimates of the numbers of each of the five phenotypic classes for the deficiency alleles protease inhibitor (PI)*S and PI*Z for each of the 21 European countries studied

Country total population	Calculated number of PI MZ, PI SZ and PI ZZ phenotypes			Calculated number of PI MS and PI SS phenotypes			Total number of S- and Z-deficiency phenotypes
	PI MZ	PI SZ	PI ZZ	PI MS	PI SS		
Austria 8174762	209375 (134737–320922)	4367 (2012–9303)	1435 (607–3318)	318615 (223528–449892)	3323 (1669–6520)	537115 (535728–538506)	
Belgium 10348276	321642 (235074–437347)	18791 (11814–29667)	2896 (1583–5249)	1043548 (877456–1236788)	30484 (22049–41966)	1417361 (1415194–1419531)	
Denmark 5413392	276681 (253574–301755)	8163 (6913–9634)	3958 (3348–4678)	258296 (261816–310740)	4209 (3569–4960)	578307 (576899–579718)	
Estonia 1341664	62172 (49966–77105)	820 (494–1353)	776 (508–1180)	32833 (24255–44210)	216 (120–388)	96818 (96231–97407)	
Finland 5214512	68166 (46013–100110)	507 (238–1066)	229 (105–491)	75470 (51992–108707)	281 (134–579)	144653 (143919–145391)	
France 60424213	1415176 (1234020–1621729)	118094 (98214–141891)	9982 (7662–12989)	8371550 (7908520–8857600)	349296 (314713–387492)	10264097 (10258377–10269820)	
Germany 82424609	1574316 (1303024–1899316)	34083 (24965–46452)	8003 (5520–11577)	3352208 (2946324–3810514)	36287 (28225–46597)	5004987 (5000649–5009149)	
Hungary 10032375	131254 (74097–227166)	3402 (1466–7696)	458 (149–1352)	487516 (365365–646303)	6319 (3614–10947)	628949 (627445–630456)	
Italy 58057477	1832157 (1656272–2025831)	43471 (36263–52085)	15659 (2864–19150)	2543144 (2334411–2769456)	30170 (25555–35602)	4464600 (4460622–4468581)	
Latvia 2306306	192303 (125417–288626)	6507 (2679–15267)	4699 (2114–15267)	133133 (79451–217132)	2252 (848–5743)	338894 (337841–339950)	
Lithuania 3607899	105054 (80471–136584)	1822 (1099–3004)	816 (485–1365)	117311 (91183–150355)	1017 (662–1654)	226021 (225120–226925)	
The Netherlands 16318199	323609 (243025–429096)	7174 (4476–11439)	1711 (976–2980)	678334 (577433–823464)	7519 (5133–10976)	1018346 (1016432–1020264)	
Norway 4574560	161750 (138015–189315)	4117 (3137–5554)	1562 (1148–2121)	216316 (188603–247813)	2793 (2143–3635)	386599 (385434–387767)	
Poland 38626349	313842 (249643–393827)	4729 (3350–6660)	662 (421–1039)	1120297 (993752–1262178)	8439 (6669–10672)	1447970 (1455657–1450286)	
Portugal 10524145	249119 (177783–346754)	37393 (24609–56433)	2005 (1054–3774)	2323032 (2075922)	174344 (143674–202939)	2785893 (2783089–2788700)	
Russia 143782338	967379 (597686–1544500)	9496 (4470–19851)	1671 (642–4235)	2749394 (2080061–3619803)	13495 (7778–23272)	3741435 (3737695–3745179)	
Serbia 10825900	270421 (180763–400145)	1821 (698–4606)	1756 (796–3804)	140218 (79302–242257)	472 (153–1394)	414689 (413452–415929)	
Spain 40280780	1223966 (974300–1533217)	145055 (107396–195346)	12045 (7801–18522)	7369857 (6706733–8085047)	436710 (369639–515054)	9187643 (9182415–9192855)	
Sweden 8986400	394910 (292829–529060)	10151 (5753–17744)	4783 (2687–8433)	419089 (313545–556599)	5386 (3080–9334)	834319 (832615–836026)	
Switzerland 7450867	160369 (105985–239992)	6468 (3496–11821)	955 (426–2103)	542788 (434701–674626)	10945 (7169–6615)	721526 (719945–723110)	
UK 60270708	1382421 (1141469–1671500)	39326 (28872–53464)	8588 (5906–12458)	3165018 (2789984–3586700)	45017 (35284–57362)	4640370 (4636315–4644429)	
European totals	16323226 (15637–17038228)	560515 (522960–600730)	124594 (114604–135446)	36716819 (35677978–37783871)	630401 (596592–666087)	54355555 (54341789–54369325)	

Data are presented as n (95% confidence interval), unless otherwise stated.



FIGURE 1. Distribution of protease inhibitor ZZ prevalence in Europe. The highest prevalence is in the South of the Scandinavian Peninsula, Latvia and Denmark, and it progressively decreases towards the South and the East of Europe. -----: isogenes (lines of equal prevalence).



FIGURE 2. Distribution of protease inhibitor SZ prevalence in Europe. The highest prevalence is in the Iberian peninsula and Southern France and gradually decreases towards the North, South and East of the continent. -----: isogenes (lines of equal prevalence).

newborns, school or college students, general population selected at random, *etc.*) were used in the present study. Most individuals from selected cohorts were Caucasians, except a cohort of Lapps from Finland. Surveys carried out on hospital-based populations or in patients with AT-D related diseases (*i.e.* lung and liver diseases) were omitted because they could give an excessive number of Z-deficient alleles. It should be pointed out that a number of studies carried out in small isolated communities with small sample sizes, significant intermarriage and peculiar genetic traits were rejected due to their low PFS. Since most of these cohorts were not representative of the general population of a given country, these facts should not be considered a methodological defect, but an appropriate approach that should make the estimation more realistic. Examples of these former rejected studies were: Chuetas Jews from Majorca; Gypsies from Hungary; Aromunds, Musequians, Pindonians, Moskopolians, Gramostians and Fraseriots from the Balkans, Romania, Greece, *etc.*

RESULTS

A total of 68 out of 197 cohorts, having a total of 75,390 individuals, was selected from 21 countries in Europe [13–71]. The mean PFS of these selected control cohorts gave a value of 6.9 on a scale of 0–12 points.

Selected studies were distributed as follows: one each from Austria [13], Belgium [14], Latvia [18], Hungary [34], Serbia-Montenegro [62], Sweden [67] and Switzerland [68]; two each from Denmark [15, 16], Estonia [17, 18] and Lithuania [18, 41]; three each from Portugal [53–56] and the UK [69–71]; four each from Finland [19–22], the Netherlands [42–44], Norway [45–47] and Spain [62–66]; five each from Russia [57–61] and Germany [29–33]; six from Poland [48–53]; eight from Italy [35–42]; and nine from France [23–28].

With an estimated total population of 588,985,731 individuals for these 21 countries, the AT-D total population consisted of

124,594 (95% CI: 114,604–135,446) PI ZZ; 560,515 (95% CI: 522,960–600,730) PI SZ; 16,323,226 (95% CI: 15,637,279–17,038,228) PI MZ; 36,716,819 (95% CI: 35,677,978–37,783,871) PI MS; and 630,401 (95% CI: 596,592–666,087) PI SS phenotypes.

The data on total population, sample size, mean PFS, calculated frequencies for PI*S and PI*Z, and calculated prevalence in each country are shown for each of the selected countries (table 1). Estimates of the numbers of each of the five phenotypic classes for the deficiency alleles PI*S and PI*Z for each of the 21 countries in Europe are shown in table 2. Estimates of ZZ, SZ and MZ prevalence are given by means of isogenic lines (lines of equal gene prevalence) in maps shown in figures 1–3. The calculated numbers of ZZ, SZ and MZ individuals for every country are given graphically in figures 4–6 for comparison.

DISCUSSION

Tables 1 and 2 demonstrate that both the PI*S and PI*Z alleles are found in all 21 European countries; very striking differences for the distribution of PI*S and PI*Z AT-D alleles are demonstrated among these European countries, and even within different regions of the same country. With an estimated total population of 588,985,731 individuals for the listed European countries, the number of PI ZZ phenotypes consists of 124,594 individuals. The largest numbers of PI ZZ individuals were found in Italy, Spain, Germany, France, the UK, Latvia, Sweden and Denmark, with 5,000–15,000 individuals in each of these eight countries. On the contrary, the lowest number of individuals of the PI ZZ phenotype was found in Finland, Hungary, Poland, Estonia, Lithuania and Switzerland (with <1,000 for every of these six countries). The seven remaining European countries yielded a moderate number of PI ZZ individuals, with ~1,000–2,000 for each of them. These calculated numbers are a reflection of both the specific PI*Z frequency and the total population of each country.



FIGURE 3. Distribution of protease inhibitor MZ prevalence in Europe. The highest prevalence is in the South of the Scandinavian Peninsula, Baltic Republics, Denmark and the UK, and progressively decreases towards the East, South and North of the continent. -----: isogenes (lines of equal prevalence).

The current authors are aware that these data should be considered an approximation, since their calculations might have bias related to the samples' composition and to the sources of the subjects recruited. Is important to note that, in several countries, there is a remarkable lack of epidemiological studies in extensive geographical regions; there are also marked differences in the contribution of AT-D data in the different regions of the same country. The unbalanced contributions of different regions of a given country should be taken into account for most of the European countries in the present study.

In addition to the protease inhibitor ZZ individuals, the present authors have calculated that there are 560,515 protease

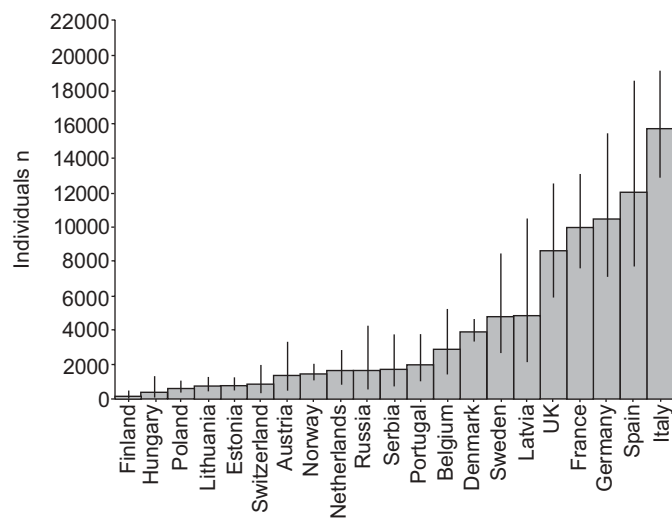


FIGURE 4. Estimates of the numbers of individuals of phenotype protease inhibitor ZZ in each of 21 countries in Europe with 95% confidence intervals indicated on each estimate.

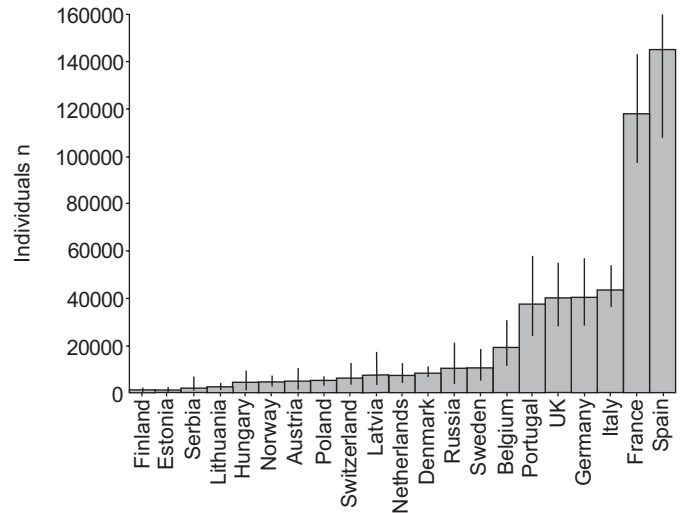


FIGURE 5. Estimates of the numbers of individuals of phenotype protease inhibitor SZ in each of 21 countries in Europe with 95% confidence intervals indicated on each estimate.

inhibitor SZ and 16,323,226 protease inhibitor MZ individuals in Europe, and an impressive number of almost 37 million individuals with protease inhibitor MS and protease inhibitor SS phenotypes. Although both MS and SS phenotypes are currently not considered to be at increased risk for development of diseases, and that the penetrance (the number of subjects who develop clinical disease) of MZ and SZ phenotypes is clearly lower if compared with protease inhibitor ZZ, it is the authors' intention to provide these numbers to illustrate: 1) the very large numbers of individuals with the S and Z deficiency alleles in the European 21 countries studied; and 2) the need for follow-up epidemiological studies to extend these original observations.

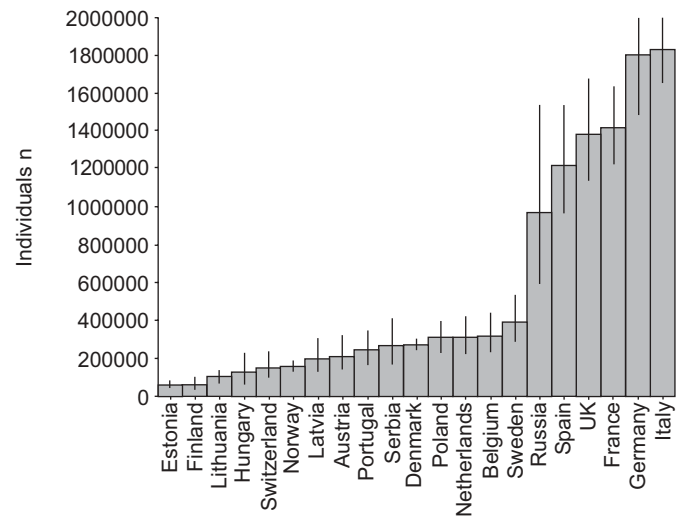


FIGURE 6. Estimates of the numbers of individuals of phenotype protease inhibitor MZ in each of 21 countries in Europe with 95% confidence intervals indicated on each estimate.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank E. Steele (NIEHS ITSS Contract) for help with the original design of the Microsoft Excel spreadsheets used in data processing. The authors also acknowledge the expert editorial assistance of J. Blanco.

REFERENCES

- de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha-1-antitrypsin deficiency: details of an analysis of published genetic epidemiological surveys. *Chest* 2002; 122: 1818–1829.
- Stoller JK, Snider GL, Brantly ML, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818–855.
- Stockley RA. Alpha(1)-antitrypsin: more than just deficiency. *Thorax* 2004; 59: 363–364.
- DeMeo DL, Silverman EK. α_1 -Antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of α_1 -antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax* 2004; 59: 259–264.
- Needham M, Stockley RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: clinical manifestations and natural history. *Thorax* 2004; 59: 441–445.
- Hersh CP, Dahl M, Ly NP, Berkey CS, Nodestgaard BG, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease in α_1 -antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 843–849.
- Hutchison DCS. α_1 -Antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med* 1998; 92: 367–377.
- Miravittles M. Alpha(1)-antitrypsin deficiency: epidemiology and prevalence. *Respir Med* 2000; 94: S12–S15.
- Blanco I, Fernandez E, Bustillo E. Alpha-1-antitrypsin PI phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys. *Clin Genet* 2001; 60: 31–41.
- Luisetti M, Seersholm N. Alpha(1)-antitrypsin deficiency. 1: Epidemiology of alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004; 59: 164–169.
- de Serres FJ, Blanco I, Bustillo EF. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency: France, Italy, Portugal and Spain. *Clin Genet* 2003; 63: 1–20.
- World Factbook database. www.odci.gov/cia/publications/factbook/index.html.
- Bohme A, Cleve H, Schonitzer D, et al. Alpha 1-antitrypsin (Pi) types and subtypes in the Tyrolean population. *Hum Genet* 1983; 63: 193–194.
- Kimpen J, Legius E, Bosmans E, et al. Alpha-1-proteinase inhibitor gene frequencies in Belgium. *Gene Geogr* 1990; 4: 159–163.
- Thyemann M. Distribution of alpha-1-antitrypsin (Pi) phenotypes in Denmark determined by separator isoelectric focusing in agarose gel. *Hum Hered* 1986; 36: 19–23.
- Dahl M, Nordestgaard BG, Lange P, Vestbo J, Tybjaerg-Hansen A. Molecular diagnosis of intermediate and severe alpha(1)-antitrypsin deficiency: MZ individuals with chronic obstructive pulmonary disease may have lower lung function than MM individuals. *Clin Chem* 2001; 47: 56–62.
- Uibo R, Parik J, Maaros H-I, Samloff IM. Alpha-1-antitrypsin allo- and phenotypes in gastric and duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 105–108.
- Beckman L, Sikstöm C, Mikelsaar AV, Krumina A, Kucinskias V. α_1 -Antitrypsin (PI) alleles of West European influence in the Baltic Sea region. *Hum Hered* 1999; 49: 52–55.
- Arvilommi H. Studies on serum Pi- and C3-polymorphism in Finland. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1972; 234: Suppl., 1–50.
- Fagerhol MK, Eriksson AW, Monn E. Serum Pi types in some Lappish and Finnish populations. *Hum Hered* 1969; 19: 360–364.
- Arnaud P, Koistinen J, Wilson GB, Fudenberg HH. Alpha-1-antitrypsin (Pi) phenotypes in a Finnish population. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37: 339–343.
- Fagerhol MK, Gedde-Dahl T Jr. Genetics of the Pi serum types. Family studies of the inherited variants of serum alpha-1-antitrypsin. *Hum Hered* 1969; 19: 354–359.
- Sesbøue R, Martin JP. Alpha-1-antitrypsin (PI) polymorphism in France, with special regard to the PI*Z allele. *Hum Hered* 1991; 41: 340–346.
- Sesbøue R, Charlionet R, Vercaigne D, Guimbretiere J, Martin JB. Genetic variants of serum alpha-1-antitrypsin (Pi types) in Bretons. *Hum Hered* 1978; 28: 280–284.
- Youinou P, Gueguen A, Martin JP, et al. Genetic variants of serum alpha-1-antitrypsin (Pi types) in a Breton population, the Bigoudens. *Hum Hered* 1984; 34: 114–119.
- Arnaud P, Chapuis-Cellier C, Vittoz P, Creyssel R. Alpha-1-antitrypsin phenotypes in Lyon, France. *Hum Genet* 1977; 39: 63–68.
- Morcamp C, Charlionet R, Sesboue R, Lefevre F, Martin JP. Genetic variants of the Pi system in Normans: comparison with some European populations. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980; 16: Suppl., 285–291.
- Robinet-Levy M, Rieunier M. [Method for the identification of Pi groups: 1st statistics from Languedoc]. *Rev Franc Transfus* 1972; 15: 61–72.
- Weidinger S, Schwarzfischer F, Cleve H. Pi subtyping by isoelectric focusing: further genetic studies and application to paternity examinations. *Z Rechtsmed* 1980; 86: 1–7.
- Weidinger S, Cleve H, Patutschnick W. Alpha1-antitrypsin: evidence for a fourth PiM allele. Distribution of the PiM subtypes in Southern Germany. *Z Rechtsmed* 1982; 88: 203–211.
- Genz T, Martin JP, Cleve H. Classification of alpha1-antitrypsin (Pi) phenotypes by isoelectrofocusing. Distinction of six subtypes of the PiM phenotype. *Hum Genet* 1977; 38: 325–332.
- Schmechta H, Geserick G. [Population genetic studies on alpha-1 antitrypsin polymorphism (Pi-system) in the population of Berlin]. *Dtsch Gesundheitsw* 1972; 27: 1089–1091.
- Patzelt D, Schroder H. Genetic-polymorphism of alpha-1-antitrypsin (Pi system) – data on the formal and population-genetics of the Pi subtypes. *Dtsch Gesundheitsw* 1983; 38: 119–123.
- Goedde HW, Benkmann HG, Kriese L, et al. Genetic markers among three populations of Hungary. *Gene Geogr* 1987; 1: 109–120.

- 35 Pittschieler K, Massi G. Alpha-1-antitrypsin deficiency in two population groups in north Italy. *Pediatr Padol* 1988; 23: 307–311.
- 36 Seefried-Lehmann S-J, Walter H, Danker-Hopfe H, Ricjards O, De Stefano GF. Investigations on the variability of four genetic serum protein markers (HP; TF; CG and PI subtypes) in Italy. *Z Morphol Anthropol* 1992; 79: 215–231.
- 37 Massi G, Cotumaccio R, Auconi P. Alpha-1-antitrypsin (alpha-1-AT) phenotypes and PiM subtypes in Italy. Evidence of considerable geographic variability. *Hum Genet* 1982; 61: 76–77.
- 38 Piantelli M, Auconi P, Musiani P. Alpha-1-antitrypsin phenotypes in new-borns from Central and Southern Italy. *Hum Hered* 1978; 28: 468–473.
- 39 Pascali VL, De Mercurio D. Determination of alpha-1-antitrypsin subtypes in the population of Rome: a study in ultrathin-layer isoelectric focusing. *Hum Hered* 1981; 31: 296–298.
- 40 Massi G, Fabiano A, Ragusa D, et al. Alpha-1-antitrypsin phenotypes and Pi M subtypes in Italy. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980; 16, Suppl., 301–306.
- 41 Stakisaitis D, Benetis R. Does alpha-1-proteinase inhibitor play a protective role in coronary atherosclerosis? *Med Sci Monit* 2001; 7: 701–711.
- 42 Hoffman JJML, van den Broek WGM. Distribution of alpha-1-antitrypsin phenotypes in two Dutch population groups. *Hum Genet* 1976; 32: 43–48.
- 43 Klases EC, Biemond I, Weterman IT. Alpha 1-antitrypsin-levels and phenotypes in Crohn's disease in the Netherlands. *Gut* 1980; 21: 840–842.
- 44 Biedmond I, Shelby WS, Jewell DP. Alpha-1-antitrypsin serum concentration and phenotypes in ulcerative colitis. *Digestion* 1984; 29: 124–128.
- 45 Fagerhol MK, Gedde-Dahl T Jr. Serum Pi types in Norwegians. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1967; 70: 421–428.
- 46 Moller P, Fagerhol MK. Pi phenotypes in patients with ankylosing spondylitis, acute anterior uveitis, psoriasis and chronic prostatitis. *Clin Genet* 1984; 26: 339–341.
- 47 Gulsvik A, Fagerhol MK. Alpha-1-antitrypsin phenotypes and obstructive lung disease in the city of Oslo. *Scand J Respir Dis* 1979; 60: 267–274.
- 48 Titenko-Holland NV, Kowalska A. Alpha-1-antitrypsin (PI) subtypes in Russians and Poles. *Hum Hered* 1992; 42: 384–386.
- 49 Szczeklik AB, Turowska B, Gzerniawska-Mysik B, Opolska B, Nizankowska E. Serum alpha-1 antitrypsin in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109: 487–490.
- 50 Kowalska A, Rujner J, Titenko-Holland NV, Pitacik B. Alpha-1-antitrypsin subtypes in Polish newborns. *Hum Hered* 1995; 45: 351–354.
- 51 Walter H, Danker-Hopfe H, Lemmermann M, Lorenz M. Investigation on the variability of four genetic protein markers in Poland. *Z Morphol Anthropol* 1992; 79: 203–214.
- 52 Pilacik B. Rare alpha 1-antitrypsin phenotypes in the Polish population and the problems associated with their detection. *Polski Tygodnik Lekarski (Warszawa)* 1988; 43: 814–817.
- 53 Kolwaska A, Rujner J. Polymorphism locus Pi (alpha-1-antitrypsin) of residents in the Poznan Province. *Polski Tygodnik Lekarski (Warszawa)* 1994; 43: 195–197.
- 54 Geada HM, Pereira-Albino JA, Manso C. Polimorphism of alpha-1-antitrypsin in a Portuguese population. *Hum Genet* 1976; 32: 109–113.
- 55 Martin JP, Seboue R, Charlionet R, Ropartz C, Pereira MT. Genetic variants of serum alpha-1-antitrypsin (Pi types) in Portuguese. *Hum Hered* 1976; 26: 310–314.
- 56 Santos-Rosa MA, Robalo-Cordeiro AJA. Alpha-1-proteinase inhibitor phenotypes in Portuguese population. *Eur J Respir Dis* 1986; 69: Suppl. 146, 167–173.
- 57 Kravchuk OL, Spitsyn VA, Ginter EK, Makarov SV. Population genetic characteristics of Highland and Meadow Mari: genetic markers. *Hum Genet* 1996; 32: 570–575.
- 58 Anatonov MP, Petrukhin IS, Voitova TV, Portenko GM. Distribution of Pi phenotypes in normal subjects and subjects with diseases of the respiratory tract. *Lab Delo* 1988; 3: 23–27.
- 59 Shurkhal AV, Podogas AV, Altukhov YP. Genetic polymorphism and rare variants of alpha-1-antitrypsin in the population of Moscow. *Genetika* 1984; 20: 2066–2069.
- 60 Shurkhal AV, Podogas AV, Dementeva GM, et al. Rare variants of alpha 1 antitrypsin in a group of families with developmental disorders in newborns. *Genetika* 1987; 23: 1692–1698.
- 61 Kucher AN, Puzyrev VP, Ivanova OF, Xu JJ, Oz RF. Subtypes of serum proteins among Russian inhabitants of the Tomsk region. *Genetika* 1993; 29: 845–852.
- 62 Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V, Topic A, Spasic S, Petrovic V. Alpha-1-antitrypsin (Pi) polymorphism in Serbia: deviation of Pi M subtype distribution in the Hardy-Weinberg equilibrium. *Gene Geogr* 1994; 8: 129–135.
- 63 Blanco I, Fernández E, Rodríguez MC, Fernández A. [Allelic frequency of the gene of alpha-1-antitrypsin in the general population in a county in Asturias]. *Med Clin (Barcelona)* 1999; 133: 366–370.
- 64 Vidal R, Miravittles M, Jardí R, et al. [Study of the frequency of different phenotypes of alpha-1-antitrypsin in a population of Barcelona]. *Med Clin (Barcelona)* 1996; 107: 211–214.
- 65 Puertas MJA, Arranz-Peña ML. Valoración de fenotipos de alfa-1-antitripsina en Castilla-León: estudio en una población de recién nacidos [Evaluation of phenotypes of alpha-1-antitrypsin in Castilla-Leon: study in a population of newborns]. *Rev Clin Esp* 1989; 184: 106–108.
- 66 Moral P. Estudio antropogenético de diversos polimorfismos hematológicos en la isla de Menorca [Anthropogenetic study of various haematological polymorphisms on Menorca island]. PhD thesis. University of Barcelona, Barcelona, Spain, 1986.
- 67 Hjalmarsson K. Distribution of alpha-1-antitrypsin phenotypes in Sweden. *Hum Hered* 1988; 38: 27–30.
- 68 Bar W, Kratzer A. Polymorphism of alpha-1-antitrypsin (Pi) in the Swiss population determined by isoelectric focusing with an immobilized pH gradient. *Hum Hered* 1988; 38: 106–110.
- 69 Arnaud P, Galbraith RM, Faulk WP, Black C. Pi phenotypes of alpha1-antitrypsin in Southern England: identification of M subtypes and implications for genetic studies. *Clin Genet* 1979; 15: 406–410.
- 70 Phillips C, Whitehouse D. A rapid high resolution separator IEF technique for phenotyping alpha-1 antitrypsin. *Adv Foren Haemogen* 1990; 8: 274–276.
- 71 Blundell G, Frazer A. Alpha1 antitrypsin phenotypes in Northern Ireland. *Ann Hum Genet* 1975; 38: 289–294.

Déficit de alfa-1-antitripsina. Situación en España y desarrollo de un programa de detección de casos

Cristian de la Roza, Beatriz Lara, Sara Vilà y Marc Miravittles

Servicio de Neumología. Institut Clínic del Tórax. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Red Respira RTIC 03/11 ISCIII. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Estudios realizados en España señalan que un 9% de la población general de entre 40 y 70 años está afectada de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El humo del tabaco es el factor causal en más del 90% de los casos; sin embargo, se ha estimado que sólo un 10-20% de los fumadores desarrollan EPOC. La causa se puede encontrar en la existencia de factores genéticos o ambientales que modulan el efecto tóxico del tabaco. El factor genético más conocido es el déficit de alfa-1-antitripsina, que comporta un riesgo aumentado de desarrollar enfisema pulmonar en fumadores. Tanto la Organización Mundial de la Salud como la American Thoracic Society/European Respiratory Society en sus recientes normativas recomiendan establecer programas de detección del déficit de alfa-1-antitripsina en pacientes con EPOC. Esta estrategia es crucial en España, donde la enfermedad está infradiagnosticada, sobre todo debido a un bajo índice de sospecha entre los médicos.

Palabras clave: Déficit de alfa-1-antitripsina. Diagnóstico. Prevalencia. EPOC.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema de salud pública de primera magnitud. Estudios realizados en España señalan que un 9% de la población general de entre 40 y 70 años de edad está afectada de EPOC¹. Esto indica que más de un millón de personas de este grupo de edad padecen la enfermedad en España, cuya expresión patológica es, en la mayoría de los casos, el enfisema pulmonar.

La EPOC se caracteriza por una lenta y progresiva obstrucción al flujo aéreo debida a la pérdida de elasticidad resultante de la destrucción del parénquima pulmonar y la obstrucción de las vías aéreas periféricas. El humo del tabaco es el factor causal en más del 90% de los casos en los países occidentales². A pesar de la clara asociación entre el tabaquismo y la obstrucción al flujo aéreo, existe una notable variación interindividual en la

α_1 -Antitrypsin Deficiency: Situation in Spain and Development of a Screening Program

Studies undertaken in Spain indicate that 9% of the general population aged between 40 and 70 years is affected by chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Although tobacco smoke is the causative factor in more than 90% of cases, it is estimated that only 10% to 20% of smokers develop COPD. This may be explained by the existence of genetic or environmental factors that modulate the toxic effects of tobacco. The best known genetic factor is α_1 -antitrypsin deficiency, which is associated with an increased risk of developing pulmonary emphysema in smokers. The most recent guidelines from both the World Health Organization and the American Thoracic Society/European Respiratory Society recommend the establishment of screening programs for the detection of α_1 -antitrypsin deficiency in patients with COPD. This strategy is crucial in Spain, where the disease is under diagnosed, mainly due to a low index of suspicion among doctors.

Key words: α_1 -Antitrypsin deficiency. Diagnosis. Prevalence. COPD.

respuesta al humo del tabaco^{3,4}. Esto indica que hay cofactores adicionales genéticos o ambientales que pueden contribuir al desarrollo de la EPOC.

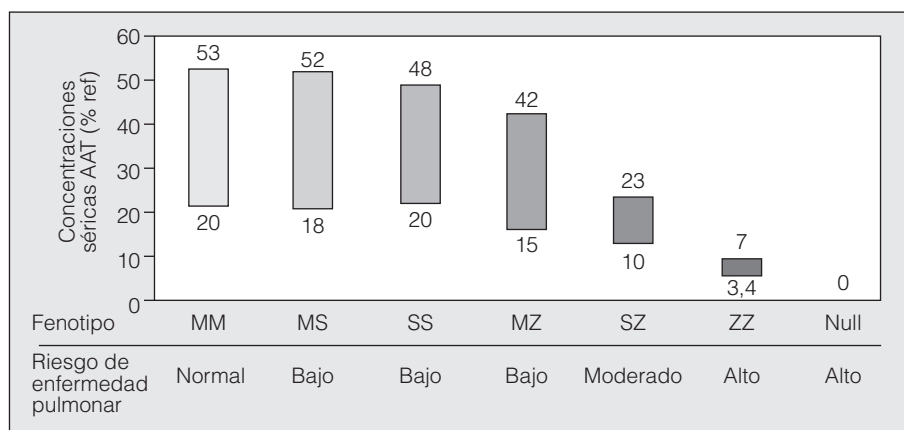
Numerosos datos de estudios clínicos y epidemiológicos apuntan a la contribución de la herencia al desarrollo de la EPOC⁵⁻¹⁵. Los factores genéticos pueden modular el impacto del humo del tabaco sobre el pulmón. De este modo, serán clave para determinar la velocidad de deterioro de la función pulmonar y condicionarán en parte qué pacientes desarrollarán la EPOC y su gravedad. Estas afirmaciones están basadas en estudios de casos y controles que han mostrado un aumento de la prevalencia de EPOC en los familiares de los casos en comparación con los familiares de los controles, lo cual no puede explicarse por otros factores de riesgo conocidos⁵⁻⁷. Hay también una mayor prevalencia de alteración de las pruebas funcionales respiratorias entre los hijos de pacientes con EPOC que entre sus cónyuges^{5,8-15}. Estudios transversales han mostrado una disminución de la prevalencia de la enfermedad y menos similitud en la función pulmonar a medida que aumenta la distancia genética^{6,13,16}. Aunque los resultados de varios de estos estudios muestran una agrupación de los casos de EPOC en familias, no hay un claro patrón mendeliano de herencia.

Trabajo financiado por la Red Respira RTIC 03/11 ISCIII.

Correspondencia: Dr. C. de la Roza.
Servicio de Neumología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: croza@clinic.ub.es

Recibido: 27-7-2005; aceptado para su publicación el 6-9-2005.

Fig. 1. Intervalos de concentraciones séricas de alfa-1-antitripsina (AAT) según fenotipo. En el eje de abscisas se representan los fenotipos PI más frecuentes y en el de ordenadas, las concentraciones plasmáticas que expresa cada fenotipo, en porcentaje del valor de referencia. El tamaño de las barras está en relación con la prevalencia de cada fenotipo; el valor de corte para protección es del 35%. Por debajo de este valor están todos los PIZZ y un tercio de los PISZ. Hay un gran solapamiento de valores de los fenotipos PIMS, PIMZ y PISS.



Entre los factores genéticos que estarían implicados en el desarrollo de EPOC, el ejemplo más claro lo constituye el déficit de la antiproteasa alfa-1-antitripsina (AAT), que comporta un riesgo muy aumentado de desarrollar enfisema a una edad temprana, sobre todo en fumadores¹⁷. En esta revisión tratamos de destacar los aspectos clínicos más relevantes de esta deficiencia y, sobre todo, la importancia de realizar un diagnóstico precoz, ya que es una enfermedad en la que pueden adoptarse medidas para frenar la evolución del enfisema, entre ellas, la administración de un tratamiento sustitutivo con AAT procedente de plasma de donantes en los individuos en que esté indicado.

Variantes de la alfa-1-antitripsina

El descubrimiento de Laurell y Erikson¹⁸ de que los pacientes con concentraciones plasmáticas bajas de globulinas alfa tenían un aumento de la prevalencia de enfisema fue la primera evidencia de un factor de riesgo genético para el desarrollo de la EPOC. La AAT es una potente antiproteasa y una de las pocas enzimas que pueden inhibir la elastasa del neutrófilo, una importante enzima en la patogenia y el desarrollo de la EPOC. La AAT se sintetiza fundamentalmente en el hígado, aunque también se produce en los macrófagos alveolares y en los monocitos de sangre periférica¹⁹. Es una proteína muy polimorfa, con más de 75 variantes identificadas por métodos de electroforesis y de isoelectroenfoque²⁰⁻²². La mayoría de estas variantes carece de significado clínico, pero existen unas 30 que pueden tener repercusiones patológicas. Las variantes se clasifican de acuerdo con su velocidad de migración electroforética en un campo magnético: se denomina M (*medium*) a las de velocidad media, F (*fast*) a las de velocidad rápida y S (*slow*) a las de migración lenta. Cuando se fueron descubriendo otras variantes, se designaron con las letras iniciales del alfabeto a las anódicas, y con las finales a las catódicas.

Es útil, desde un punto de vista clínico, clasificar las variantes de la AAT en 3 categorías (fig. 1):

1. Normales, caracterizadas por concentraciones plasmáticas de AAT en un intervalo normal y que no se asocian con un aumento del riesgo para el desarrollo de

enfermedad pulmonar o hepática. Esta categoría incluye fundamentalmente la variante genotípica M y sus subvariantes.

2. Deficitarias, que se caracterizan por presentar concentraciones plasmáticas bajas pero no indetectables de AAT. En este grupo se incluyen fundamentalmente las variantes S y Z. La variante deficitaria Z expresa aproximadamente un 10-20% de AAT y la variante S, más común en el área mediterránea, expresa aproximadamente el 50-60% de AAT.

3. Nulas, con concentraciones indetectables de AAT en plasma y asociadas con un aumento del riesgo para el desarrollo de enfisema.

La mayor parte de los casos de déficit de AAT están causados por el estado homocigoto para el alelo deficitario PIZ o por combinaciones de los 2 alelos deficitarios más frecuentes (PIS y PIZ).

La variante Z de la AAT (342 Glu-Lys) da lugar a una proteína con una función antiproteolítica deficiente, pero sobre todo lo que condiciona las concentraciones deficitarias es que es una proteína mal procesada en el retículo endoplásmico rugoso hepático, ya que polimeriza y se agrega en el interior de los hepatocitos, donde puede provocar enfermedad hepática²³.

La variante S (264 Glu-Val) se encuentra en cerca del 25% de los individuos de poblaciones del sur de Europa^{24,25} y en estado homocigoto da lugar a concentraciones de AAT del 60% de los valores normales. Este estado homocigoto no se ha demostrado que se asocie con aumento del riesgo para el desarrollo de EPOC.

Los individuos con la rara combinación alélica SZ son menos frecuentes que los heterocigotos MS o MZ y tienen concentraciones de AAT de aproximadamente un 40% de los valores normales. El riesgo de desarrollo de enfermedad pulmonar en estos pacientes se ha investigado en diversos estudios con diferentes métodos. En estudios de casos y controles no se ha encontrado una mayor proporción de individuos con el fenotipo SZ entre los pacientes con EPOC frente a la encontrada en un grupo control^{26,27}. En contraste, otros estudios de base poblacional han observado un aumento del riesgo del desarrollo de EPOC en estos individuos si son fumadores²⁸⁻³⁰, con tasas de obstrucción si-

milares a las de los individuos homocigotos PIZ, mientras que este riesgo no se demostró en los no fumadores. Por último, un metaanálisis publicado recientemente³¹ y realizado sobre 6 estudios ha demostrado un aumento del riesgo para el desarrollo de EPOC en los individuos con la combinación SZ, con una *odds ratio* de 3,26 (intervalo de confianza del 95%, 1,24-8,57). Sin embargo, debido al limitado número de individuos SZ con información sobre la exposición tabáquica, los autores no han podido calcular la *odds ratio* por separado para los individuos fumadores y los no fumadores.

En conclusión, son varios los estudios que han destacado el tabaquismo como el mayor factor de riesgo para que los individuos con fenotipo SZ desarrollen enfisema pulmonar, mientras que el riesgo en no fumadores parece no ser diferente del de la población normal.

Además de las variantes deficitarias más frecuentes, mediante técnicas de secuenciación del ADN se han identificado otras variantes alélicas deficitarias. Se han descrito 8 variantes de la familia de alelos P, algunas de las cuales sólo pueden diferenciarse mediante la técnica de determinación del fenotipo por isoelectroenfoque y otras requieren además estudio del genotipo al presentar el mismo punto isoelectroenfoque^{32,33}. De entre ellas, únicamente la PI Plovel y la PI Pduarte se han asociado con concentraciones bajas de AAT y enfisema pulmonar³²⁻³⁴. En un estudio realizado en España se detectó el alelo PI Plovel en miembros de 5 familias de diferentes áreas geográficas, lo que hace pensar que la prevalencia de este alelo puede ser mayor de lo esperado inicialmente. Probablemente la no detección previa de este alelo podría estar relacionada con una interpretación incorrecta de los patrones de isoelectroenfoque³⁵.

La variante alélica PI Mpalermo se ha descrito en varias familias del área mediterránea^{35,36} y se caracteriza por tener una delección de 3 pares de bases en las posiciones que codifican para Phe51 o Phe52, y por presentar una concentración de AAT similar a la del alelo PIZ.

Otra variante deficitaria poco frecuente resulta de la sustitución de una Pro en posición 369 por una Ser, y da lugar a la variante denominada Mvall d'hebron, que fue caracterizada por primera vez en nuestro país³⁷.

Otra nueva variante identificada en España, denominada PI Ybarcelona, se caracteriza por sustituciones en las posiciones Asp256 en el exón III y Pro391 en el exón V³⁸. Esta variante en estado homocigoto da lugar a un déficit grave de AAT, con concentraciones muy bajas de AAT y clínicamente indistinguible del déficit grave PIZZ, ya que cursa con enfisema pulmonar de aparición precoz. Los individuos con esta variante en estado heterocigoto presentan concentraciones intermedias de AAT y un riesgo de enfermedad pulmonar similar al de los individuos MZ³⁹.

Variante deficitaria Z

Los individuos con la variante deficitaria Z en estado homocigoto tienen concentraciones de AAT circulante inferiores al 15% de lo normal y una tasa acelerada de deterioro de la función pulmonar, incluso en ausencia de tabaquismo^{40,41}. Sin embargo, el enfisema pulmonar se desarrolla a una edad más temprana entre los indivi-

duos que además son fumadores^{42,43}. Las bajas concentraciones plasmáticas y tisulares de AAT son insuficientes para proteger el tejido conectivo del pulmón de la acción de las proteasas del neutrófilo.

Aunque el fenotipo PIZZ es indudablemente un factor de riesgo genético para el desarrollo de EPOC, hay una variación considerable en la expresión clínica del déficit^{44,45}. Esta variabilidad no es enteramente atribuible a la diferencia en la exposición al humo del tabaco, dado que la tasa de deterioro de la función pulmonar en individuos ZZ que no son fumadores es también muy variable⁴¹.

Es posible que otras mutaciones puedan actuar como modificadoras del curso clínico de los individuos homocigotos ZZ. Un estudio ha relacionado un polimorfismo (C774T) en el gen de la sintetasa del óxido nítrico endotelial con el riesgo para el desarrollo de EPOC en los individuos ZZ. El óxido nítrico puede desempeñar un papel en la patogenia de la EPOC porque regula el tono vascular y de la vía aérea en el pulmón y facilita la adhesión de los leucocitos al endotelio. El alelo 774T es significativamente más frecuente en los individuos ZZ cuyo volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) es menor del 35% del predicho que en los sujetos ZZ cuyo FEV₁ es mayor del 35%⁴⁶.

Otro polimorfismo modificador de la expresión clínica del déficit de AAT es el de la glutatión S-transferasa P1, una subfamilia de la glutatión S-transferasa que se expresa ampliamente en todo tipo de células epiteliales, incluidas las pulmonares^{47,48}, y que participa en la detoxificación de sustancias electrofílicas y productos del estrés oxidativo derivados del humo de tabaco⁴⁹. El polimorfismo que da lugar a una sustitución de una isoleucina (Ile) por una valina (Val) en posición 105 puede alterar la actividad de dicha enzima, ya que esta posición está muy cercana al sitio de fijación de la enzima a los sustratos sobre los que actúa. Un estudio de casos y controles ha demostrado que la presencia en individuos fumadores con déficit de AAT de al menos un alelo Val en esta posición 105 confiere un aumento del riesgo para el deterioro de la función pulmonar. Sin embargo, los polimorfismos en este gen no parecen influir en la gravedad del deterioro de la función pulmonar en pacientes con EPOC y con concentraciones normales de AAT. Esto parece indicar que el papel protector de la enzima en su variante homocigota Ile105 es de menor magnitud que el debido a la AAT, por lo que su sustitución no tendría repercusión clínica en fumadores con concentraciones normales de AAT⁵⁰.

Epidemiología del déficit de alfa-1-antitripsina

El alelo Z de la AAT predomina en poblaciones del norte de Europa y es más raro en poblaciones del sur de Europa, asiáticas y población de raza negra⁵¹. En España se ha observado una frecuencia génica para el alelo Z del 1,5% en la población general^{24,25}, de modo que para una población aproximada de 40 millones de personas podrían esperarse 8.000 pacientes con la forma deficitaria grave homocigota PIZZ. En un estudio realizado en España se calculó el número de individuos de los 5 fenotipos deficientes más frecuentes (PIMS,

PIMZ, PISS, PISZ y PIZZ), a partir de resultados de los principales estudios epidemiológicos publicados sobre la frecuencia del déficit de AAT. De acuerdo con estos cálculos, podría haber más de 9 millones de individuos portadores de estos alelos, de los cuales el 80% sería fenotipo PIMS y el resto sería PIMZ (13%), PISS (4,7%), PISZ (1,6%) y PIZZ (0,1%). De acuerdo con las estimaciones sobre penetrancia del fenotipo PIZZ, se calculó que podría haber 2.526 adultos con EPOC y 4.030 individuos (niños y adultos) con hepatopatías crónicas relacionadas con este fenotipo⁵².

La necesidad de disponer de unos criterios unificados en todo el país para instaurar el tratamiento sustitutivo y para su seguimiento impulsó la creación en 1993 del Registro Español de Pacientes con Déficit de AAT. Sus objetivos iniciales fueron: conocer las características y la frecuencia del déficit de AAT en España, establecer normativas sobre el tratamiento y el seguimiento de pacientes con el déficit, ofrecer información a los médicos que tratan a estos pacientes, incrementar el conocimiento y el interés por esta enfermedad e intentar disminuir el infradiagnóstico del déficit. Desde su origen, dicho registro es un grupo de trabajo del Área IRTS (Insuficiencia Respiratoria y Trastornos del Sueño) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). La organización la componen 2 coordinadores, un comité asesor y 87 centros participantes distribuidos por toda España y Andorra⁵³.

La prevalencia del déficit de AAT, calculada a partir de los datos de frecuencia génica en España, contrastan con la realidad del Registro Español de pacientes, que desde su fundación en el año 1993 incluye a unos 410 pacientes de 16 de las 17 comunidades autónomas⁵³⁻⁵⁵. A pesar de que la tasa de detección del déficit en España es similar, o incluso superior, a la de otros países de nuestro entorno⁵⁶, todavía sigue siendo baja con respecto al número estimado de pacientes.

El Registro Español reúne información acerca de la evolución funcional de los pacientes registrados, la frecuencia del tratamiento sustitutivo y la posible aparición de efectos adversos con este tratamiento. El comité asesor se reúne periódicamente para evaluar y analizar la evolución de la base de datos del registro y actualizar las normativas referentes al tratamiento y al seguimiento. Del mismo modo, este comité organiza una reunión anual abierta en el marco del congreso nacional de la SEPAR. En 1999 el Registro Español de Pacientes con Déficit de AAT se unió al Registro Internacional de esta enfermedad (AIR), que incluye a pacientes de 20 países de 4 continentes⁵⁷, y desde el año 2002 el Registro Español dispone de un nuevo sistema *on-line* de recogida de datos dentro de la página *web* oficial de la SEPAR, de forma que médicos de toda España pueden introducir los datos de los pacientes a través de Internet (www.separ.es/air)

Riesgo de enfisema en portadores heterocigotos del déficit de alfa-1-antitripsina (MZ, MS)

La pregunta de si el déficit intermedio de AAT es un factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC ha generado una gran controversia. Este déficit está causado so-

bre todo por los fenotipos MS y MZ, presentes en las poblaciones caucásicas en aproximadamente un 10 y un 3%, respectivamente. En España, según los resultados del cálculo de individuos con los 5 fenotipos deficientes más frecuentes (PIMS, PIMZ, PISS, PISZ y PIZZ), podría haber más de 9 millones de individuos portadores de estos fenotipos⁵².

Se han realizado estudios de casos y controles donde se han comparado las prevalencias de los fenotipos que dan lugar a concentraciones intermedias en pacientes con EPOC frente a las encontradas en individuos sin obstrucción al flujo aéreo. Los resultados de muchos de estos estudios han demostrado un aumento de la prevalencia de heterocigotos MZ entre los pacientes con EPOC frente al grupo control, con una *odds ratio* para la forma MZ que oscila entre 1,5 y 5⁵⁸.

Hay también estudios sobre el riesgo asociado al fenotipo MZ realizados sobre individuos de la población general. En ellos se determina su función pulmonar y se compara con la función pulmonar de los MM. Estos estudios serían menos susceptibles de error, dado que todos los individuos son reclutados del mismo modo y proceden de la misma población. Los resultados de la mayoría de estos estudios no han mostrado diferencias significativas en los síntomas respiratorios o en la función pulmonar de los MZ frente a los MM. Sin embargo, muchos de ellos están basados en muestras pequeñas y no todos los sujetos tienen la suficiente exposición tabáquica⁵⁹⁻⁶¹. Otros estudios realizados sobre población general han demostrado diferencias entre individuos fumadores MZ e individuos MM en la función pulmonar o en la pérdida de retroceso elástico del parénquima pulmonar⁶².

En un estudio reciente realizado sobre población general, en el que se determinaron las concentraciones y el fenotipo de AAT y la tasa anual del deterioro del FEV₁, con un seguimiento medio de 21 años, se ha demostrado un deterioro del FEV₁ es un 19% mayor entre los individuos MZ que entre los MM (25 frente a 21 ml; $p = 0,048$). Además, la tasa de individuos con obstrucción al flujo aéreo fue del 19% en el grupo con el fenotipo MZ, frente el 15% encontrado en el grupo con el fenotipo MM ($p = 0,023$)⁶³.

En conclusión, los resultados de los estudios de casos y controles y algunos estudios realizados sobre la población general han indicado que el genotipo MZ es un factor de riesgo para el desarrollo de EPOC, aunque el aumento del riesgo es probablemente bastante modesto y sólo en fumadores. Los resultados más relevantes sobre el riesgo de enfermedad pulmonar asociada a heterocigotos se exponen en la tabla I^{26,59-69}.

En cuanto a los fenotipos PIMS y PISS, los datos disponibles sobre riesgo de desarrollar enfermedades asociado a estos fenotipos son conflictivos y poco concluyentes, por lo que la mayoría de los autores considera que estos fenotipos no suponen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad pulmonar⁷⁰.

Se han realizado varios estudios con el fin de investigar la asociación del déficit intermedio de AAT con otras enfermedades pulmonares y fundamentalmente el asma bronquial. Varios de ellos han demostrado cómo la presencia del alelo Z en estado heterocigoto (PIMZ)

TABLA I
Estudios sobre el déficit intermedio de alfa-1-antitripsina y riesgo de desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Autores, año	Población	Tipo de estudio	Fenotipos (%)	OR para MZ
Mittman et al ⁶⁴ , 1974	350 con EPOC 2.830 controles	Casos y controles	13,7% MZ 2,9% MZ	3,8
Barnett et al ⁶⁵ , 1975	107 con EPOC 91 controles	Casos y controles	9,3% MZ 2,2% MZ	4,6
Cox et al ⁶⁶ , 1976	114 con EPOC 721 controles	Casos y controles	4,9% MZ 1,9% MZ	2,6 Sin diferencia de edad
Shigeoka et al ⁶⁷ , 1976	306 con EPOC 196 controles	Casos y controles	3,9% MZ 1% MZ	4
Bartman et al ⁶⁸ , 1985	526 con EPOC 642 controles	Casos y controles	5,8% MZ 1,2% MZ	5 Funcionalmente peor que MM
Janus et al ⁶⁹ , 1988	190 con enfisema 1.303 controles	Casos y controles	14,2% MZ 3,9% MZ	3,9
Lieberman et al ²⁶ , 1986	965 con EPOC 1.380 controles	Casos y controles	8% MZ 2,8% MZ	3,3 Sin diferencia de edad
Bruce et al ⁵⁹ , 1984	143 MZ 143 controles	Población general	Sin diferencias clínicas ni funcionales significativas	
Cooper et al ⁶² , 1974	54 MZ 69 MM	Población general	Efecto aditivo de MZ y de tabaquismo sobre la función pulmonar	
Pride et al ⁶⁰ , 1980	20 MZ 20 controles	Población general	Sin diferencias clínicas ni funcionales significativas	
Horton et al ⁶¹ , 1980	28 MZ 28 controles	Población general (seguimiento de 6 años)	Sin diferencias clínicas ni funcionales significativas ni después de 6 años de seguimiento	
Dahl et al ⁶³ , 2002	451 MZ 8.736 controles	Población general (seguimiento de 21 años)	MZ más deterioro del FEV ₁ . Puede explicar un 2% de los casos de EPOC	

FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; OR: *odds ratio*.

da lugar a una mayor gravedad del asma en niños y adolescentes^{71,72}. Un estudio realizado en población adulta analizó la distribución de los fenotipos deficitarios de AAT en pacientes asmáticos y no encontró diferencias en esta distribución frente a la encontrada en la población general. Además, los fenotipos deficitarios en estado heterocigoto no implicaron una mayor gravedad o una expresión clínica diferente del asma en adultos⁷³.

Detección de casos de déficit de alfa-1-antitripsina, ¿por qué, cuándo, cómo?

Los estudios poblacionales realizados en España indican que el déficit de AAT es una enfermedad infradiagnosticada y con frecuentes retrasos en el diagnóstico^{54,55,74}.

Entre todas las causas de infradiagnóstico destaca el que se atribuya el enfisema únicamente al tabaco, sin investigar la posibilidad del déficit de AAT. Hoy día todavía se considera en algunas normativas que sólo se debe sospechar el déficit en pacientes con enfisema grave, jóvenes y/o no fumadores⁷⁵; sin embargo, estos individuos son sólo una pequeña parte de todos los casos y muchos pacientes no encajan en estos parámetros de gravedad⁴⁵. En un estudio realizado en España, el retraso en el diagnóstico, medido como el tiempo entre el diagnóstico de la EPOC y el del déficit de AAT, fue de un promedio de 10 años⁷⁶.

La importancia del diagnóstico precoz se basa en la posibilidad de realizar un programa enérgico de abandono del hábito tabáquico y de tratamiento de la enfermedad pulmonar, un estudio familiar que puede identificar a individuos de riesgo elevado en fases más tempranas y la posibilidad de iniciar un tratamiento sustitutivo con AAT en los individuos que cumplen los criterios establecidos.

Las técnicas más frecuentemente usadas hasta hoy para el diagnóstico de laboratorio del déficit de AAT incluyen la determinación de las concentraciones séricas de AAT y la identificación del fenotipo de la AAT por enfoque isoelectrico a un pH de 4,2-4,9^{77,78}. En estudios previos se ha evaluado la eficacia de métodos para el cribado del déficit de AAT como la cuantificación de la banda α_1 del proteinograma. Los pacientes con un déficit grave de AAT (fenotipo PIZZ) presentaban de forma constante unas concentraciones de globulinas α_1 por debajo de los límites de la normalidad establecidos⁷⁸. Sin embargo, debido a la escasa prevalencia del déficit de AAT y a las diversas causas que pueden provocar un descenso en las proteínas séricas, unas concentraciones bajas de la banda α_1 no siempre son indicativas de un déficit de AAT. En estas circunstancias es obligado confirmarlo mediante la cuantificación de AAT sérica por nefelometría y, en caso de obtenerse valores disminuidos, determinar el fenotipo PI.

La Organización Mundial de la Salud recomendó en 1997 la determinación de las concentraciones séricas de AAT en todos los pacientes con EPOC. A los pacientes con resultados anómalos en este cribado se les debería realizar la determinación del fenotipo⁷⁹. La American Thoracic Society y la European Respiratory Society han elaborado un documento conjunto de consenso para el diagnóstico y tratamiento del déficit de AAT y recomiendan realizar pruebas de diagnóstico de este déficit a todos los adultos con enfisema pulmonar o EPOC (recomendación tipo A)⁸⁰.

Siguiendo estas recomendaciones, diversos países han iniciado programas de detección de casos (tabla II)⁸¹⁻⁸⁴. En Italia se ha aplicado el cribado mediante fenotipificación con técnicas de isoelectroenfoque a individuos con elevada sospecha clínica o en estudios familiares de déficit de AAT, con lo que el rendimiento diagnóstico ha sido elevado: 151 casos detectados entre 1.841 muestras analizadas (8,2%), de los cuales 118 fueron ZZ (78%)⁸¹.

Por el contrario, en otro programa realizado en Alemania⁸² se han observado tasas de detección muy inferiores, de modo que entre los 1.060 individuos estudiados no se ha detectado ninguno con el genotipo deficitario Z en estado homocigoto. Esto muy posiblemente se deba a que

la población estudiada estaba constituida por pacientes con todo tipo de enfermedades respiratorias crónicas (asma, bronquiectasias y EPOC), independientemente del grado de sospecha del déficit de AAT.

Otro estudio realizado en EE.UU. ha aplicado el programa de detección en 969 pacientes con diagnósticos de enfisema, asma o bronquitis crónica y las tasas de detección fueron de un caso ZZ por cada 31 muestras, y una de cada 9 muestras era heterocigoto MZ⁸³.

Estos programas son posibles gracias al desarrollo de técnicas precisas para cuantificar las concentraciones de AAT y determinar el genotipo a partir de muestras de sangre capilar en papel secante (fig. 2). Estudios previos en España han validado un método específico de inmunonefelometría para la cuantificación de AAT en muestras de gota de sangre en papel secante⁸⁵. También se ha utilizado en la detección de los genotipos deficitarios más frecuentes del déficit de AAT, donde ha demostrado ser coste-efectivo y aplicable en programas de detección de casos de este déficit a gran escala⁸⁶. Estas muestras requieren una pequeña cantidad de sangre, que se obtiene con una extracción de sangre capilar del pulpejo del dedo y que posteriormente se coloca sobre el papel

TABLA II
Programas de detección de casos del déficit de alfa-1-antitripsina (AAT)

Autores, año	Criterios de inclusión	Protocolo de procesamiento	N	Fenotipos/genotipos deficitarios	Heterocigotos
Luisetti et al ⁸¹ , 1999	Ausencia o disminución de los valores de la banda α_1 en el proteinograma Valores plasmáticos de AAT < 80 mg/dl Enfisema de aparición temprana Agrupación familiar de casos de EPOC Estudios familiares del déficit	Cuantificación por inmunoanálisis y fenotipificación por isoelectroenfoque en todas las muestras	1.841	Déficit grave de AAT 151 (8,2%) 118 (78%) PIZZ 17 (11%) PISZ 8 (5%) Null Null 4 (3%) PIZ Null 4 (3%) Variantes raras	
Wencker et al ⁸² , 2002	Pacientes con todo tipo de enfermedad respiratoria crónica EPOC (bronquitis crónica y enfisema pulmonar) Asma Bronquiectasias	Cuantificación por inmunoanálisis y fenotipificación por isoelectroenfoque en todas las muestras	1.060	0 (0%) PIZZ 3 (0,28%) PISZ	36 (3,4%) PIMS 39 (3,7%) PIMZ
Brantly et al ⁸³ , 2003	Pacientes con enfermedad bronquial obstructiva crónica Enfisema Asma Bronquitis crónica	Cuantificación y posterior genotipificación de todas las muestras	969	31 (3,2%) PIZZ 4 (0,4%) PISZ	107 (11%) PIMZ
De la Roza et al ⁸⁴ , 2005	Pacientes con EPOC, independientemente del grado de sospecha del déficit de AAT, en los cuales no se conozca el estado de dicho déficit	1.ª fase: cuantificación por inmunoanálisis y genotipificación (alelo Z) en todas las muestras	971	5 (0,5%) PIZZ	23 (2,3%) PIMZ
		2.ª fase: cuantificación por inmunoanálisis. Genotipificación (alelos S y Z) sólo en las muestras con concentraciones deficitarias	1.167	3 (0,3%) PIZZ 3 (0,3%) PISZ 3 (0,3%) PISS	14 (1,2%) PIMZ 11 (0,9%) PIMS

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

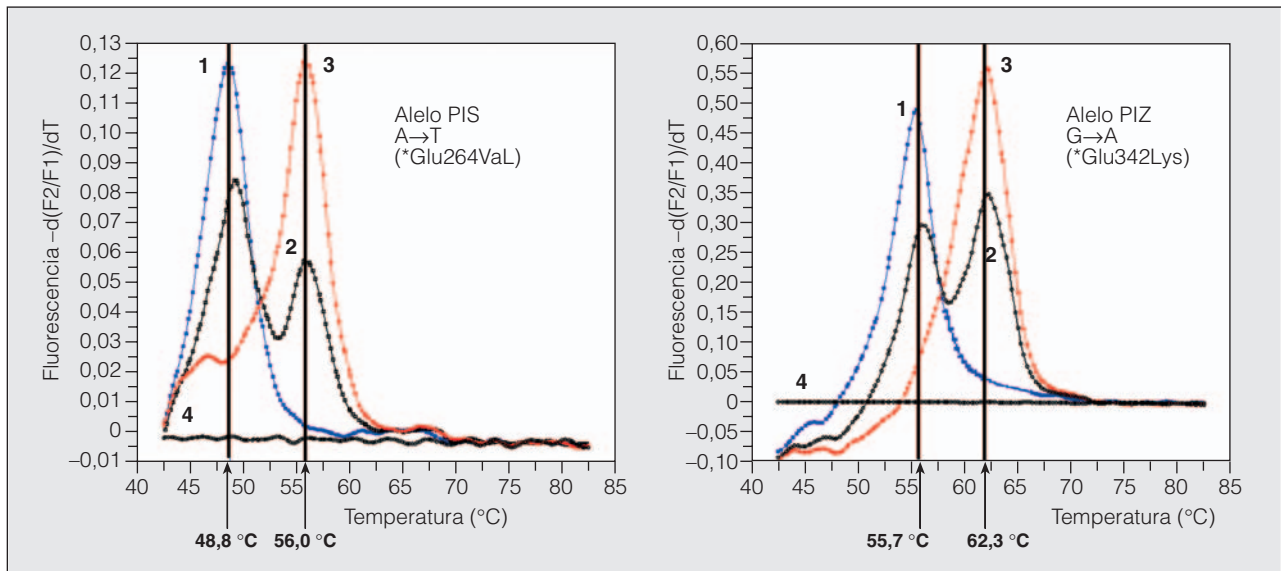


Fig. 2. Resultados de la genotipificación del déficit de alfa-1-antitripsina (AAT) en gotas de sangre seca mediante el analizador LightCycler. Curvas del genotipo PIS en el LightCycler: caso 1, homocigoto PISS; caso 2, heterocigoto PIMS; caso 3, homocigoto PIMM, y caso 4, negativo. Curvas del genotipo PIZ en el LightCycler: caso 1, homocigoto PIZZ; caso 2, heterocigoto PIMZ; caso 3, homocigoto PIMM, y caso 4, negativo. A: adenina; T: timina; Glu: ácido glutámico; Val: valina; G: guanina; Lys: lisina. Adaptada de Rodríguez⁸².

<p>Iniciales del paciente <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>1.º apellido 2.º apellido y nombre</p> <p>Año de nacimiento (sólo el año) <input type="text"/></p> <p>Sexo: Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/></p>	<p>Nombre y dirección del médico</p> <p>Nombre:</p> <p>Centro de trabajo:</p> <p>Dirección:</p> <p>Ciudad:</p> <p>Fax:</p> <p>Correo electrónico:</p>	<p><input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p>															
<p>Tabaquismo</p> <p>Fumador <input type="checkbox"/> No fumador <input type="checkbox"/> Exfumador <input type="checkbox"/></p> <p>Síntomas:</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Sí</td> <td style="text-align: center;">No</td> </tr> <tr> <td>Disnea de esfuerzo</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Disnea episódica</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Tos (> 3 meses/año más de dos años)</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Expectoración</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		Sí	No	Disnea de esfuerzo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Disnea episódica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tos (> 3 meses/año más de dos años)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Expectoración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>Diagnóstico neumológico</p> <p><input type="checkbox"/> Asma</p> <p><input type="checkbox"/> Bronquiectasias</p> <p><input type="checkbox"/> Bronquitis crónica</p> <p><input type="checkbox"/> EPOC</p> <p><input type="checkbox"/> Enfisema</p> <p>Familiares con déficit de alfa-1-antitripsina</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No conocidos <input type="checkbox"/></p> <p>Fecha de la extracción sanguínea --/--/-- dd mm aa</p>	<p>S&S 903tm LOT # W-941</p> <p><input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p>
	Sí	No															
Disnea de esfuerzo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
Disnea episódica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
Tos (> 3 meses/año más de dos años)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															
Expectoración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>															

Fig. 3. Cuestionario de recogida de datos de cada paciente junto a los discos de papel secante empleados en el programa de cribado del déficit de alfa-1-antitripsina.

secante, para proceder posteriormente al envío de la muestra por correo convencional.

En España este procedimiento se está realizando como una iniciativa del Registro Español de Pacientes con Déficit de AAT (fig. 3). En una primera fase se ha comprobado el correcto funcionamiento del circuito utilizado para la obtención y envío de las muestras al laboratorio central. Además, se ha demostrado que es un método aplicable, cómodo y bien aceptado por los mé-

dicos participantes y permite cuantificar la concentración sérica de AAT y la detección del alelo Z⁸⁷.

Hasta el momento actual se han analizado muestras de 2.138 pacientes con EPOC y se han detectado 8 casos de individuos homocigotos PIZZ⁸⁴, lo que ofrece una tasa de diagnósticos intermedia a las de las experiencias en Italia y Alemania. A la hora de diseñar un programa de detección de casos de déficit de AAT, se deben tener en cuenta tanto el protocolo de procesamiento de las

muestras como los criterios de inclusión de los candidatos, ya que ambos factores van a influir decisivamente en el rendimiento del programa y en su coste.

A principios de 2005 el Registro Español inició el proyecto IDDEA (Información y Detección del Déficit de Alfa-1-Antitripsina) con el fin de poner el diagnóstico del déficit al alcance del mayor número de médicos que tratan pacientes con EPOC. Este programa informa sobre la importancia del diagnóstico temprano según las normativas de la Organización Mundial de la Salud y la American Thoracic Society/European Respiratory Society, además de proporcionar los medios para la detección del déficit de AAT en sus pacientes. Tras el diagnóstico y la inclusión de los pacientes en el Registro Español, se puede comprobar si cumplen los criterios para iniciar un tratamiento sustitutivo y decidir su indicación⁸⁸.

La detección del déficit de AAT es crucial para detectar nuevos casos en un país como España, donde la enfermedad tiene una baja prevalencia y, como consecuencia, hay un bajo índice de sospecha de esta entidad en pacientes con EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz C, Villasanté C, Masa JF, Viejo JL, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
- Silverman EK, Speizer FE. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am*. 1996;80:501-22.
- Fletcher C, Peto R, Tinker C, Speizer FE. The natural history of chronic bronchitis. An eight year follow up study of working men in London. Oxford: Oxford University Press; 1976.
- Bascom R. Differential susceptibility to tobacco smoke: possible mechanism. *Pharmacogenetics*. 1991;1:102-6.
- Tager IB, Rosner B, Tishler PV, Speizer FE. Household aggregation of pulmonary function and chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*. 1976;114:485-92.
- Tager IB, Tishler PV, Rosner B, Speizer FE. Studies of the familial aggregation of chronic bronchitis and obstructive airways disease. *Int J Epidemiol*. 1986;15:65-72.
- Cohen BH, Diamond EL, Graves CG. A common familial component in lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 1977;10:523-6.
- Higgins M, Keller J. Familial occurrence of chronic respiratory disease and familial resemblance in ventilatory capacity. *J Chron Dis*. 1975;28:239-51.
- Kauffmann F, Tager IB, Muñoz A, Speizer FE. Familial factors related to lung function in children aged 6-10 years. *Am J Epidemiol*. 1989;129:1289-99.
- Devor EJ, Crawford MH. Family resemblance for normal pulmonary function. *Ann Hum Biol*. 1984;11:439-48.
- Rybicki BA, Beaty TH, Cohen BH. Major genetic mechanisms in pulmonary function. *J Clin Epidemiol*. 1990;43:670-5.
- Astemborski JA, Beaty TH, Cohen BH. Variance components analysis of forced expiration in families. *Am J Med Genet*. 1985; 21:741-53.
- Redline S, Tishler PV, Rosner B, Lewitter FI, Vandenburg M, Weis ST, et al. Genotypic and phenotypic similarities in pulmonary function among family members of adult monozygotic and dizygotic twins. *Am J Epidemiol*. 1989;129:827-36.
- Zamel N, Webster P, Lorimer E, Man S. Environment versus genetics in determining bronchial susceptibility to cigarette smoking. *Chest*. 1981;80:575.
- Man SFP, Zamel N. Genetic influences on normal variability of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol*. 1976; 41:874-7.
- Silverman E, Chapman H, Drazen J. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease (COPD): preliminary evidence for genetic factors other than Pi type. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153: A48.
- 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.
- Laurell CB, Erikson S. The electrophoretic alpha1 globulin pattern of serum in alpha1 antitrypsin deficiency. *Scan J Clin Invest*. 1963;15:132-40.
- Mornex JF, Chytil-Weir A, Martinet Y, Courtney M. Expression of the alpha1 antitrypsin gene in mononuclear phagocytes of normal and alpha1 antitrypsin deficient individuals. *J Clin Invest*. 1986;77:1952-61.
- Cox DW, Johnson AM, Fagerhol MK. Report of nomenclature meeting for alpha1 antitrypsin. *Hum Genet*. 1980;53:429-33.
- Fagerhol MK, Laurell CB. The Pi system: inherited variants of serum alpha1 antitrypsin. *Prog Med Genet*. 1970;7:96-111.
- Allen RC, Harley RA, Talamo RC. A new method for determination of alpha1 antitrypsin phenotypes using isoelectric focusing on polyacrylamide gel slabs. *Am J Clin Pathol*. 1974;62:732-9.
- Birrer P, McElvaney NG, Crystal RG. Alpha1 antitrypsin deficiency and liver disease. *J Inher Metab Dis*. 1991;14:512-25.
- Blanco I, Fernández E. Alpha-1 antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Spain: an analysis of the published surveys. *Respir Med*. 2001; 95:109-14.
- Vidal R, Miravittles M, Jardí R, Torrella M, Rodríguez-Frías F, Moral P, et al. Estudio de la frecuencia de los diferentes fenotipos de la alfa-1-antitripsina en una población de Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 1996;107:211-4.
- Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest*. 1986;89:370-3.
- Álvarez-Granda L, Cabero-Pérez MJ, Bustamante-Ruiz A, González Lamuño D, Delgado Rodríguez M, García Fuentes M. Pi SZ phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1997;52:659-61.
- Hutchinson DCS, Tobin MJ, Cook PJJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency: clinical and physiological features in heterozygotes of Pi type SZ. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest*. 1983;77:28-34.
- Turino GM, Barker AF, Brantly ML. Clinical features of individuals with Pi SZ phenotype of alpha1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1718-25.
- Larsson C, Dirksen H, Sunstrom G, Eriksson S. Lung function studies in asymptomatic individuals with moderately (Pi SZ) and severely (PiZ) reduced levels of alpha one antitrypsin. *Scand J Respir Dis*. 1976;57:267-80.
- Dahl M, Hersh CP, Ly NP, Berkey C, Silverman E, Nordestgaard B. The protease inhibitor PI*S allele and COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2005;26:67-76.
- Holmes MD, Brantly ML, Crystal RG. Molecular analysis of the heterogeneity among the P-family of alpha-1-antitrypsin alleles. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:1185-92.
- Faber JP, Weidinger S, Goedde HW, Ole K. The deficient alpha-1-antitrypsin phenotype PI P is associated with an A-to-T transversion in exon III of the gene. *Am J Hum Genet*. 1989;45:161-3.
- Hildesheim J, Kinsley G, Bissell M, Pierce J, Brantly M. Genetic diversity from a limited repertoire of mutations on different common allelic backgrounds: alpha 1-antitrypsin deficiency variant Pduarte. *Hum Mutat*. 1993;2:221-8.
- Jardí R, Rodríguez-Frías F, Casas F, Cotrina M, Vidal R, Miravittles M, et al. Caracterización molecular de 2 variantes del déficit de alfa-1-antitripsina: PI Mpalermo y PI Plevel. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:463-6.
- Faber JP, Poller W, Weidinger S, Kirchgesser M, Schwaab R, Bidlingmaier F, et al. Identification and DNA sequence analysis of 15 new alpha 1-antitrypsin variants, including two PI*Q0 alleles and one deficient PI*M allele. *Am J Hum Genet*. 1994;55: 1113-21.
- Jardí R, Rodríguez Frías F, López Talavera JC, Miravittles M, Cortina M, Costa X, et al. Characterization of the new alpha1 antitrypsin deficient Pi M type allele, Pi Mvall d'hebron (Pro369Ser). *Hum Hered*. 2000;50:320-1.
- Jardí R, Rodríguez F, Miravittles M, Vidal R, Cotrina M, Quer J, et al. Identification and molecular characterization of the new alpha-1-antitrypsin deficient allele PI Y barcelona (Asp256→Val and Pro391→His). *Hum Mutat*. 1998;12:213.
- Miravittles M, Vila S, Jardí R, De la Roza C, Rodríguez-Frías F, Vidal R. Emphysema due to alpha-antitrypsin deficiency: familial study of the YBARCELONA variant. *Chest*. 2003;124:404-6.
- Black LF, Kueppers F. Alpha1 antitrypsin deficiency in nonsmokers. *Am Rev Respir Dis*. 1978;117:421-8.

41. Janus ED, Philips NT, Carrell RW. Smoking, lung function and alpha1 antitrypsin deficiency. *Lancet*. 1985;19:152-4.
42. Brantly ML, Paul LD, Miller BH, Falk RT, Wu M. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha1 antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:327-36.
43. Tobin MJ, Cook PJJ, Hutchinson DCS. Alpha1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z; a survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest*. 1983;77:14-27.
44. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe alpha1 antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax*. 1994;49:695-8.
45. Silverman EK, Pierce JA, Province MA, Rao DC, Campbell EJ. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med*. 1989;111:982-91.
46. Novoradovsky A, Brantly ML, Waclawiw MA. Endothelial nitric oxide synthase as a potential susceptibility gene in the pathogenesis of emphysema in alpha1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20:441-7.
47. Terrier P, Townsend AJ, Coindre JM, Triche TJ, Cowan KH. An immunohistological study of Pi class glutathione S-transferase expression in normal human tissue. *Am J Patol*. 1990;137:845-53.
48. Sunberg AGM, Nilsson R, Appelkvist EL, Dallner G. Immunohistochemical location of alpha and mu class glutathione transferases in normal tissues. *Pharmacol Toxicology*. 1993;72:321-31.
49. Whalen R, Boyer T. Human glutathione S-transferases. *Semin Liver Dis*. 1998;18:345-58.
50. Rodríguez F, De la Roza C, Jardí R, Schaper M, Vidal R, Miravittles M. Glutathione S-transferase P1 and lung function in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chest*. 2005;127:1537-43.
51. De Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chest*. 2002;122:1818-29.
52. Blanco I, Fernández-Bustillo E, De 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;123:761-5.
53. Vidal R, Miravittles M y Grupo de Estudio del Déficit de Alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 1995;31:299-302.
54. Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, Bustamante A, España PP, Casas F, et al. Usefulness of a national Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. *Respir Med*. 1998; 92:1181-7.
55. Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, Bustamante A, España PP, Casas F, et al. Estado actual del tratamiento sustitutivo en el enfisema congénito por déficit de alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Nacional. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:446-54.
56. Hutchinson D. Alpha-1 antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med*. 1998;92:367-77.
57. Luisetti M, Miravittles M, Stockley RA. Alpha1-antitrypsin deficiency: a report from the 2nd meeting of the Alpha One International Registry, Rapallo (Genoa, Italy), 2001. *Eur Respir J*. 2002;20: 1050-6.
58. Sandford AJ, Weir TD, Paré PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10:1380-91.
59. Bruce RM, Cohen BH, Diamond EL, et al. Collaborative study to assess risk of lung disease in Pi MZ phenotype subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:386-90.
60. Pride NB, Tattersall SF, Pereira RP, Hunter D, Blundell G. Lung distensibility and airway function in intermediate alpha 1-antitrypsin deficiency (PiMZ). *Chest*. 1980;77 2 Suppl:253-5.
61. Horton FO III, Mackenthun AV, Anderson PS Jr, Patterson CD, Hammarsten JF. Alpha 1 antitrypsin heterozygotes (Pi type MZ). A longitudinal study of the risk of development of chronic air flow limitation. *Chest*. 1980;77 2 Suppl:261-4.
62. Cooper DM, Hoepfner V, Cox D, Zamel N, Bryan AC, Levison H. Lung function in alpha1-antitrypsin heterozygotes (Pi type MZ). *Am Rev Respir Dis*. 1974;110:708-15.
63. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin mz heterozygotes: a longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med*. 2002;136:270-9.
64. Mittman C, Lieberman J, Rumsfeld J. Prevalence of abnormal protease inhibitor phenotypes in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1974;109:295-6.
65. Barnett TB, Gottovi D, Johnson AM. Protease inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1975;111: 587-93.
66. Cox DW, Hoepfner VH, Levison H. Protease inhibitors in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the alpha-antitrypsin heterozygote controversy. *Am Rev Respir Dis*. 1976;113: 601-6.
67. Shigeoka JW, Hall WJ, Hyde RW, Schwartz RH, Mudholkar GS, Speers DM, et al. The prevalence of alpha-antitrypsin heterozygotes (Pi MZ) in patients with obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1976;114:1077-84.
68. Bartmann K, Fooke M, Koch G, Schutz I, Weis E, Zierski M. Heterozygosity in the Pi-system as a pathogenetic cofactor in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur J Respir Dis*. 1985;66: 284-96.
69. Janus ED. Alpha 1-antitrypsin Pi types in COPD patients. *Chest*. 1988;94:446-7.
70. De Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environ Health Perspect*. 2003;111:1851-4.
71. Katz RM, Lieberman J, Siegel SC. Alpha-1 antitrypsin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 1976;57:41-5.
72. Colp C, Talavera W, Goldman D, Green J, Multz A, Lieberman J. Profile of bronchospastic disease in Puerto Rican patients in New York City. A possible relationship to alpha 1-antitrypsin variants. *Arch Intern Med*. 1990;150:2349-54.
73. Miravittles M, Vila S, Torrella M, Balcells E, Rodríguez-Frías F, De la Roza C, et al. Influence of deficient alpha1-anti-trypsin phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults. *Respir Med*. 2002;96:186-92.
74. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UBS, Brantly ML, Schluchter MD. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1997;111:394-403.
75. Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí A, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, Viejo JL. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:297-316.
76. Miravittles M, Vidal R, Torrella M, Bofill JM, Cotrina M, De Gracia J. Evaluación del tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 1994;30: 479-84.
77. Blank CA, Brantly M. Clinical features and molecular characteristics of α_1 -antitrypsin deficiency. *Ann Allergy*. 1994;72:105-11.
78. Miravittles M, Jardí R, Rodríguez-Frías F, Torrella M, Pelegrí D, Vidal R. Utilidad de la cuantificación de la banda alfa-1 del proteinograma sérico en el cribado del déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:536-40.
79. Alpha 1 antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75:397-415.
80. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:818-900.
81. Luisetti M, Massi G, Massobrio M, Guarraci P, Menchicchi M. A national program for detection of alpha1-antitrypsin deficiency in Italy. *Respir Med*. 1999;93:169-72.
82. 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.
83. Brantly M, Mishra V, Zienko L. Statewide targeted screening and detection of AAT deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:A222.
84. 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.
85. Costa X, Jardí R, Rodríguez F, Miravittles M, Cotrina M, Pascual C, et al. Easy method for screening dried blood spot specimens on filter paper for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2000; 15:1111-5.
86. Rodríguez F, Jardí 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.
87. De la Roza C, Costa X, Vidal R, Vila S, Rodríguez-Frías F, Jardí R, et al. Programa de cribado para el déficit de α_1 -antitripsina en pacientes con EPOC mediante el uso de gota de sangre en papel secante. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:8-12.
88. Miravittles M. Enfisema por déficit de alfa-1 antitripsina: ¿es realmente una enfermedad infrecuente? *Med Clin (Barc)*. 2004;123: 778-9.

ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY

Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics

D Soy, C de la Roza, B Lara, C Esquinas, A Torres, M Miravittles



Thorax 2006;61:1059–1064. doi: 10.1136/thx.2005.057943

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to:
Dr M Miravittles,
Department of
Pneumology, Clinical
Institute of Thorax, Hospital
Clínica Barcelona, Villarroel
170, Barcelona 08036,
Spain; marcm@clinic.ub.es

Received
23 December 2005
Accepted 15 July 2006
Published Online First
23 August 2006

Background: Exogenous doses of 60 mg/kg α_1 -antitrypsin (AAT) every 7 days are recommended in patients with severe AAT deficiency. However, long term administration of weekly doses is not well accepted by patients. Using pharmacokinetic simulations, we evaluated whether steady state minimum concentrations of total AAT can be maintained above the threshold of 0.5 g/l with longer intervals between doses.

Methods: Several sets of exogenous AAT versus time simulations were studied using a non-linear mixed effect approach with dosage regimens every 7, 14, 21, and 28 days. For each regimen the mean exogenous AAT trough concentrations and 5/95th percentiles were determined. The results obtained were applied to estimate the individual optimal dose at 7, 14, and 21 days in six patients using Bayesian analysis.

Results: The simulations showed that a dose of 50 mg/kg AAT every 7 days was sufficient to obtain nadir concentrations. Doses of 120 and 100 mg/kg every 14 days were also adequate, but 180 mg/kg given every 21 days required total AAT monitoring to avoid underdosage. Longer intervals were inappropriate. Dosage individualisation confirmed that AAT infusions given every 14 days maintained the nadir level of 0.5 g/l without a significant dose increase compared with current practice. When the time span between doses was fixed at 21 days, a mean relative AAT dose enhancement of 91% and 13%, respectively, was required to achieve sustained total AAT concentrations above the target level for 100% and 85% of the interval between doses.

Conclusions: It is feasible to extend the interval between doses of AAT to 14 or 21 days to achieve adequate trough total AAT concentrations. This study might be used as a starting point for clinical evaluation of the regimens described.

Alpha-1-antitrypsin (AAT) deficiency is a hereditary disorder which, in homozygous (PI*ZZ) form, is associated with serum AAT concentrations below 35% of normal values and an increased risk of pulmonary emphysema.¹

Because of the shorter life expectancy of symptomatic individuals with AAT deficiency,^{2–3} intravenous augmentation treatment with periodical infusions of human exogenous AAT has been recommended.^{4–5} In the late 1980s Wewers *et al*⁴ reported that an exogenous AAT infusion of 60 mg/kg given once a week maintained serum total AAT concentrations above 0.8 g/l during the whole interval. Based on epidemiological studies, a value of 0.8 g/l determined by radioimmunoassay or 0.5 g/l by nephelometry appeared to provide adequate protection to the lungs. Regulatory agencies and guidelines therefore recommend weekly doses of 60 mg/kg to treat patients with symptomatic AAT deficiency.⁵ However, because of the inconvenience to patients of lifelong weekly administrations, other strategies have been suggested including more frequent doses administered at home⁶ or extending the interval between doses to 14, 21, or 28 days. More frequent administrations facilitate the maintenance of plasma AAT concentrations above the target level but require permanent venous access which increases the risk of infectious adverse events.

We hypothesize that the individual optimal drug dose and/or interval between doses to reach the recommended threshold of 0.5 g/l total serum AAT can be assessed by Bayesian analysis using a population pharmacokinetic approach. A study was therefore undertaken to determine whether intervals between AAT doses of more than 7 days were effective in maintaining steady state total AAT levels

above the accepted protective threshold (nephelometry 0.5 g/l) for the entire interval between doses.

METHODS

Study design and population pharmacokinetic model

Several scenarios were simulated in which a specified exogenous dose of AAT was administered in a multiple dose regimen. The doses tested were 50 and 60 mg/kg/7 days; 100 and 120 mg/kg/15 days; 150 and 180 mg/kg/21 days, and 250 mg/kg/28 days. The 60 mg/kg/7 days regimen was included as a reference point since it is the dose recommended by the ATS/ERS guidelines.⁵

Pharmacokinetic data (exogenous AAT concentrations from the replacement therapy versus time) were simulated in NONMEM-V⁷ by applying a two compartment pharmacokinetic model with intravenous infusion (3 hours) and first order elimination.⁸ The model is given in full detail in Appendix 1. Data on the population mean and inter-individual variability of the pharmacokinetic parameters from an intensive pharmacokinetic study (after a single dose infusion of 120 mg/kg) in a comparable population was used to perform the simulations.⁶ In our study, inter-individual variability was only considered on drug clearance (coefficient of variation 15%). Several sets of 1000 simulated pharmacokinetic profiles were generated for the different dosing schemes.

The Hospital Clínic research ethics committee approved the protocol and written informed consent was obtained from each patient.

Abbreviations: AAT, α_1 -antitrypsin; CL, clearance; C_{min}^{SS} , expected exogenous minimum AAT concentration at steady state conditions

Example of dosage adjustment

Dosage optimisation was carried out in six patients with severe AAT. All subjects had been receiving replacement therapy for a mean period of 73 months (range 28–113 months) in a dosage regimen of 180 mg/kg/21 days (1 g/40 ml Prolastina, Bayer Healthcare, Barcelona, Spain).

Optimal AAT doses were individually established with interdose intervals of 7, 14 and 21 days by Bayesian analysis (detailed in Appendix 2) using the above described population pharmacokinetic model and the individual total baseline AAT concentration. The optimal dose regimen for each patient was chosen to maintain trough total AAT levels above 0.5 g/l, taking into consideration the longest interval of administration and the total amount of exogenous AAT closest to the recommended dose of 60 mg/kg/7 days or equivalent (120 mg/kg/14 days or 180 mg/kg/21 days). Previously published reports showed no differences between endogenous and manufactured AAT in elimination half life.⁹ We therefore decided to measure total serum AAT concentrations because the recommended target of 0.5 g/l refers to the total AAT concentrations (native plus exogenous AAT).⁵

Patients were then scheduled for drug administration and at least five trough samples were obtained at steady state conditions and analysed by nephelometry. This information was subsequently used to establish the most convenient individualised dosage regimen to achieve total AAT levels above 0.5 g/l at different fractions of the whole interdose interval chosen—that is, 85% and 100% of interval between doses.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using S-Plus 6.1 for Windows (Insightful Corporation, Seattle, USA). Mean (SD) values were calculated for continuous variables. Mean, 5% and 95% intervals were computed for the simulations.

RESULTS

Simulations

Taking into account a mean pretreatment AAT concentration of 0.24 g/l, a mean exogenous AAT trough concentration of at least 0.26 g/l was considered necessary for simulations to achieve total AAT trough concentrations above 0.5 g/l. The results of the simulations are shown in table 1.

A dose of 60 mg/kg AAT every 7 days was likely to yield a mean exogenous AAT trough concentration of 0.73 g/l and, consequently, total AAT trough concentrations were much higher than the 0.5 g/l target (fig 1D). Furthermore, even weekly administrations of 50 mg/kg appeared to be sufficient to obtain protective trough concentrations. When doses of 120 mg/kg and 100 mg/kg were given every 2 weeks the mean exogenous AAT trough concentrations were 0.34 g/l and 0.28 g/l, respectively (fig 1C), which resulted in total AAT trough concentrations of 0.58 g/l and 0.52 g/l. Thus, both

regimens resulted in mean total AAT trough concentrations above the target level. However, the 5th percentile of the total AAT trough concentrations (in brackets) showed values below 0.5 g/l for both regimens (0.40 g/l and 0.36 g/l for 120 mg/kg and 100 mg/kg, respectively). The cut-off point of total AAT trough concentrations of at least 0.5 g/l was achieved by up to 85% and 75% of the 1000 simulated profiles with the aforementioned regimens. A dose of 180 mg/kg administered every 21 days provided a mean exogenous AAT trough concentration of 0.23 g/l (fig 1B), slightly below the target level. It is evident that this regimen was not able to sustain total AAT trough concentrations above the chosen target, and almost 50% of patients could be expected to have unprotected total AAT levels at day 21. Longer intervals such as 28 days were clearly unsatisfactory because the estimated exogenous AAT trough concentration (0.19 g/l) was far from the exogenous AAT target level (fig 1A).

Dosage optimisation

Based on the previous results, dosage optimisation was performed in six patients to obtain their optimum dose at different dose schedules. All patients had been receiving augmentation therapy for at least 1 year before the study. The characteristics of these patients are shown in table 2.

Patient 1, with YYbarcelona phenotype ((256) Asp-His; (391) Pro-His),¹⁰ expressed extremely low endogenous serum AAT concentrations (0.09 g/l). Excluding this patient, the mean (SD) pretreatment total AAT concentration was 0.24 (0.01) g/l and the mean (SD) steady state baseline total AAT trough concentration (resulting from their previous treatment regimens) was 0.34 (0.03) g/l. After computing the individual pharmacokinetic parameters by Bayesian analysis, the optimal dose for each interval of administration (7, 14 and 21 days) was obtained for each individual. A target total AAT trough concentration of 0.5 g/l was selected to obtain the optimal dose.

The following regimens were chosen: (1) two-weekly dose of 7 g for patient 2, 9 g for patient 4, 8 g for patient 5, and 6 g for patient 6; and (2) in only one case (patient 1) was a weekly dose of 4 g necessary. Patients 5 and 6 did not accept more frequent administrations and continued with treatment every 3 weeks. The dose expected to maintain the total AAT trough concentrations above 0.5 g/l for at least 85% of the interdose period (18 of 21 days) was tested. As expected, the results showed total AAT trough concentrations to be above 0.5 g/l in all patients except patients 5 and 6 (0.41 g/l and 0.44 g/l, respectively). On the whole, these adjusted dosage regimens were able to enhance the total AAT trough concentrations from a mean of 0.30 g/l to 0.48 g/l (table 3).

Implementation of the optimal dose at 21 day intervals would have resulted in increased total doses of Prolastina (Δ OD21) of between 45% in patient 6 and 175% in patient 1 (table 2). On the other hand, reducing the interval from 21 to

Table 1 Expected exogenous minimum AAT concentrations at steady state (SS) conditions (C_{\min}^{SS}) obtained from 1000 simulations expressed as mean, 5th and 95th percentiles. Expected total AAT concentrations (exogenous plus native) are shown in brackets

Dosage regimen	Mean exogenous AAT C_{\min}^{SS}	5th percentile	95th percentile
60 mg/kg/7 days	0.73 (0.97)	0.31 (0.55)	1.03 (1.27)
50 mg/kg/7 days	0.61 (0.85)	0.28 (0.52)	1.18 (1.42)
120 mg/kg/14 days	0.34 (0.58)	0.15 (0.40)	0.68 (0.92)
100 mg/kg/14 days	0.28 (0.52)	0.12 (0.36)	0.51 (0.75)
180 mg/kg/21 days	0.23 (0.47)	0.09 (0.33)	0.46 (0.70)
150 mg/kg/21 days	0.19 (0.43)	0.08 (0.32)	0.41 (0.65)
250 mg/kg/28 days	0.19 (0.43)	0.05 (0.29)	0.31 (0.55)

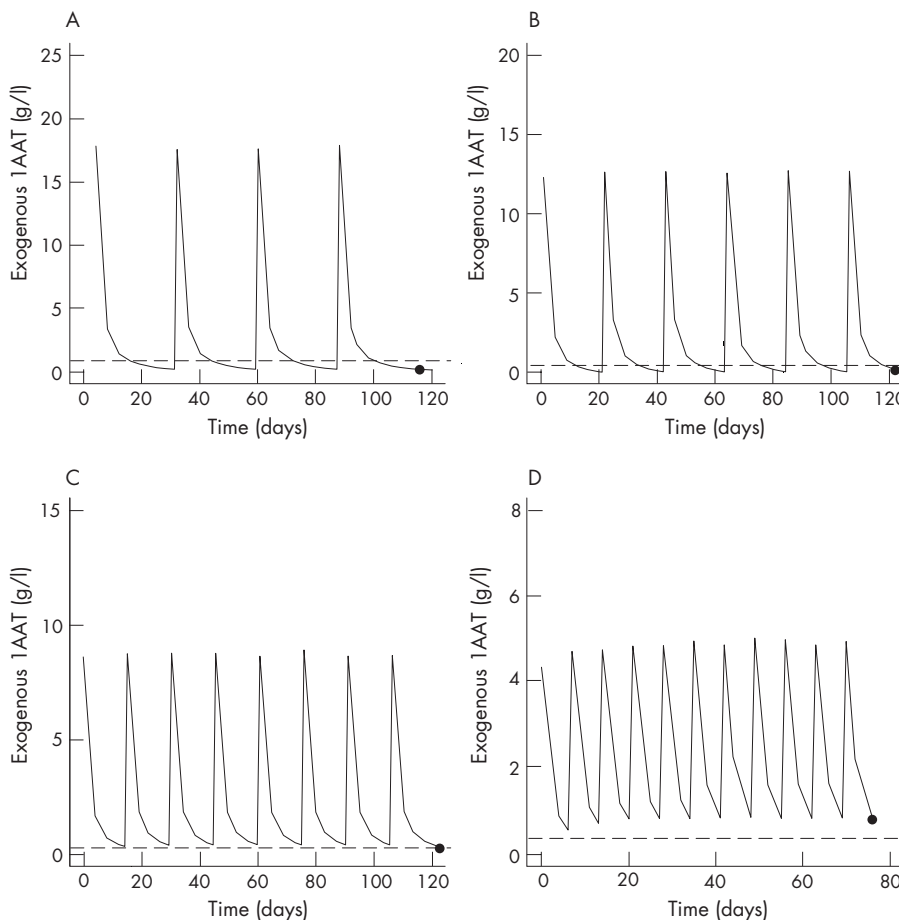


Figure 1 Simulated (N=1000) serum exogenous AAT concentrations (g/l) with different intravenous infusion schedules. C_{min}^{SS} (*), expected exogenous minimum AAT concentrations at steady state conditions. Solid line, mean exogenous AAT concentrations. (A) 250 mg/kg/28 days ($C_{min}^{SS}=0.19$ g/l); (B) 180 mg/kg/21 days ($C_{min}^{SS}=0.23$ g/l); (C) 120 mg/kg/14 days ($C_{min}^{SS}=0.34$ g/l); (D) 60 mg/kg/7 days ($C_{min}^{SS}=0.73$ g/l). Dashed line, 0.26 g/l.

14 days was not accepted by most patients. The best dose hypothetically to maintain total AAT concentrations above the desired nadir levels during at least 85% of the whole interval—that is, 18 out of 21 days (D21/85) or 12 out of 14 days (D14/85) was therefore identified. The regimens chosen for each patient are shown in table 4.

For patient 1 the D14/85 schedule was preferred and in the remaining individuals the regimen D21/85 was adopted. In two cases the D21/85 schedule coincided with the previous dose of 180 mg/kg/21 days administered, and in the remaining four the total dose increased by 7.7%, 17%, 25% and 40% in patients 3, 5, 1, and 2, respectively, compared with the previous standard regimen.

In addition, the predictive performance of our pharmacokinetic model was assessed by comparison of the observed (OBS) total AAT trough concentrations after five infusions of the D21/85 (or D14/85 for ID1) and the individual predicted (IPRED) total AAT trough concentrations under this model. Bias and precision were calculated and expressed in terms of percentage prediction error (PE%) and absolute percentage prediction error (APE%), respectively,¹¹ as follows:

$$PE\% = [(OBS - IPRED)/IPRED] * 100$$

$$APE\% = [|(OBS - IPRED)/IPRED|] * 100$$

The mean bias and precision were -1.9% and 5.4%, respectively; both of which were close to the ideal value of zero.

Table 2 Characteristics of patients: pretreatment (PreT) and baseline (BTr) total AAT concentrations (measured by nephelometry and expressed in g/l)

Patient no	Wt	Age	Sex	PH	FEV ₁	PreT	BTr	PD	OD7	OD14	OD21	ΔOD21
1	64	52	F	YY	0.92 (39)	0.09	0.09	12	4	14	33	175
2	51	52	F	ZZ	1.13 (44)	0.23	0.31	10	2	7	20	100
3	75	50	M	ZZ	1.01 (26)	0.24	0.36	13	2	9	22	69
4	58	56	F	ZZ	1.02 (40)	0.23	0.34	11	2	7	20	82
5	68	68	F	ZZ	0.82 (38)	0.24	0.32	12	2	8	21	75
6	58	50	F	ZZ	1.22 (48)	0.26	0.38	11	2	6	16	45

Wt, weight (kg); F, female; M, male; PH, phenotype; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second in litres (% predicted); PD, previous dose every 21 days in grams; OD, optimal dose in grams; ΔOD21, percentage of the relative total dose increase of Prolastina between previous doses and OD21.

Table 3 Adjusted dosage regimens, total AAT trough concentrations, patient measurements at baseline and after dosage adjustment (in g/l), and difference between both measurements (Δ total AAT C_{min}^{SS})

Patient no	Baseline total AAT C_{min}^{SS}	Adjusted dosage regimen (g/days)	Adjusted dosage regimen (mg/kg/days)	Total AAT C_{min}^{SS} after dose adjustment	Δ total AAT C_{min}^{SS}
1	0.09	4/7	62.5/7	0.50	0.41
2	0.31	7/14	137/14	0.51	0.20
3	0.36	9/14	120/14	0.53	0.17
4	0.34	7/14	121/14	0.54	0.20
5	0.32	14/21	205/21	0.41	0.09
6	0.38	11/21	190/21	0.44	0.06

C_{min}^{SS} , expected exogenous minimum AAT concentrations at steady state (SS) conditions.

DISCUSSION

The application of Monte Carlo simulations based on population pharmacokinetic concepts can be especially valuable to test treatments for rare diseases such as AAT deficiency.¹² These simulations provide a new tool when insufficient subjects are available to detect the benefits of a given treatment in a standard clinical trial due to issues of statistical power. We therefore applied this methodology to determine the suitability of the extended dosage regimens requested by our patients. A tri-compartmental pharmacokinetic model seems to be the most plausible for describing exogenous AAT disposition in the body.⁹ However, in most of the published exogenous AAT pharmacokinetic analyses, the lack of intensive data during the first 2 hours after exogenous AAT administration makes it difficult to characterise the first rapid phase. A simpler bi-compartmental pharmacokinetic model has therefore been applied with no real loss of accuracy.^{6, 13} Moreover, pharmacokinetic data in healthy volunteers, untreated Pi*ZZ patients, and treated patients showed no differences in the AAT elimination half life between endogenous and manufactured AAT.⁹ Thus, only exogenous AAT was considered in our simulations. Exogenous AAT (type M) is assumed to be more functional than endogenous AAT (type Z), so it seems reasonable to use exogenous AAT serum concentrations to monitor treatment. However, the use of exogenous AAT as an end point has two drawbacks: (1) it is not feasible to distinguish between exogenous and native AAT with the usual analytical techniques; and (2) it would require a predefined threshold for exogenous AAT concentrations which has not been established. Since the recommended target of 0.5 g/l refers to the total serum AAT concentration,⁵ this was used to customise dosage regimens in our study. The baseline information (mean pharmacokinetic parameters and their inter-individual variability) required to simulate our data under the population pharmacokinetic model was obtained from Piitulainen *et al.*⁶ Although simulating pharmacokinetic responses by using data derived from a few individuals may be risky,⁶ it is acceptable due to the low level of inter-individual variability found in pharmacokinetic parameters. In any case, as a sensitivity analysis we modified the value of the mean population clearance by 20%. The results of this exercise are shown in Appendix 3.

The results of the simulations show that the pharmacokinetic properties of infused AAT in regimens of 120 mg/kg/14 days and 180 mg/kg/21 days do not achieve trough total AAT concentrations equivalent to the recommended dose of 60 mg/kg/7 days (0.58 g/l, 0.47 g/l, and 0.97 g/l, respectively). However, regimens of 50 mg/kg/7 days and 120 mg/kg/14 days seem to be effective in maintaining total AAT trough concentrations above 0.5 g/l during the entire interdose interval in roughly 85% of patients in the latter and 100% in the former. In contrast, 3 weekly and 4 weekly administration of replacement therapy requires very high doses to achieve the desired threshold for most patients. By reducing our goal to provide adequate trough total AAT concentrations for 85% of the time between doses, we were able to reduce the required dose considerably, with the potential drawback of not providing protection to the lungs on 3 of 21 days or 2 of 14 days, depending on the regimen.

The current recommendation for replacement therapy is the administration of weekly doses of 60 mg/kg, based on their ability to achieve serum and epithelial lining fluid concentrations of AAT considered to be protective.^{4, 5} In 20 patients using this regimen, trough levels lower than 1 g/l were not observed.¹⁴ In a larger study in 445 patients, the median trough total AAT level was 0.95 g/l.¹⁵ In both cases they were measured by radioimmunoassay, with a protective threshold of 0.8 g/l.⁵ These results concur with our simulations, which show that weekly doses of 60 mg/kg (or even 50 mg/kg) provided adequate trough serum levels for most patients. However, this approach to treatment requires lifelong weekly intravenous infusions, a significant burden for those receiving and administering this treatment. In fact, data from the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) registry showed that only 33% of patients on replacement therapy were receiving weekly infusions at the end of follow up.¹⁶

The administration of replacement therapy every 2–3 weeks could be an acceptable solution if adequate total AAT trough concentrations can be achieved. One pharmacokinetic study suggested that a 2 weekly infusion of 120 mg/kg AAT could provide protective nadir total AAT concentrations.⁹ In addition, a previous study in 14 patients receiving infusions every 2–3 weeks at a dose of 120–180 mg/kg

Table 4 Dose for each individual (in g) at different scheduled intervals (14 or 21 days) to obtain appropriate serum AAT concentrations during 85% of the interval between doses

Patient no	Previous dose	D14/85	D21/85	Δ D21/85 (%)
1	12 g/21 days	10*	20	25
2	10 g/21 days	6	14*	40
3	13 g/21 days	8	14*	7.7
4	11 g/21 days	6	11*	0
5	12 g/21 days	7	14*	17
6	11 g/21 days	5	11*	0

*Selected dosage regimen for each patient.

resulted in trough levels above 0.6 g/l in all cases.¹⁷ The same group reported a study in 23 patients treated with 120 mg/kg every 2 weeks for 10 infusions.¹⁸ Their results agreed with ours; trough total AAT levels measured by nephelometry after nine infusions ranged from 46.7 to 76.6 mg/dl, almost all being clearly above 0.5 g/l as predicted by our population pharmacokinetic model. Despite these results, the authors complained that 2 weekly infusions did not maintain appropriate nadir serum levels, considered to be higher than 0.8 g/l in their study. This discrepancy results only from the threshold chosen, since the new ATS/ERS guidelines for the management of patients with AAT deficiency clearly indicate that a trough serum level of 0.5 g/l measured by nephelometry can be considered as the goal of replacement therapy,⁵ and this was the level used in our study.

Obviously, the inability to reach the recommended biochemical target can be solved by increasing the total dose. However, this would dramatically increase the consumption of a limited resource and the costs of treatment,¹⁹ particularly when one considers that only 5–10% of individuals with this deficiency are diagnosed and treated.^{5, 20–22} It is of note that, in the NHLBI registry, up to 30% of individuals did not receive treatment because of financial issues.¹⁶

We found that it was possible to reduce the total dose significantly if we aimed to maintain protective levels at only 85% of the interdose interval. As an example of the application of our population pharmacokinetic model, these so-called D21/85 doses were individually estimated and prescribed to our patients (except patient 1 who received the D14/85).

Some published data are available which support the use of extended regimens of treatment even if total AAT is not sustained above the threshold for a short period of time between doses. In the late 1980s Hubbard *et al*²³ investigated the efficacy and safety of monthly administration of 250 mg/kg AAT over a 12 month period. Their results showed that, although the treatment was safe, the total AAT levels exceeded the protective threshold for an average of only 25 out of 28 days. Nonetheless, an increase in nadir antineutrophil elastase capacity was seen in the epithelial lining fluid throughout the study in a small subgroup of patients.²³ Moreover, a clinical study showed that AAT given in a dose of 250 mg/kg for 28 days inhibited the annual loss of lung tissue compared with placebo (differences approaching statistical significance; $p = 0.07$), despite unprotective total AAT concentrations being observed for a mean of 5 of the 28 days (18% of the interval between doses).²⁴ Our simulations also confirm that 4 weekly doses of 250 mg/kg would theoretically maintain total trough AAT concentrations for 22 of the 28 days.

Undoubtedly, the main objective of replacement therapy is to maintain trough concentrations above the protective level but, with the lack of definitive evidence of the relationship between biochemical and clinical efficacy, our results are based on total trough serum AAT levels according to the current guidelines.⁵ The results of predictive accuracy and precision support the validity and the further utility of the proposed pharmacokinetic model to estimate the individual optimal dose at any given schedule. We believe that the present data represent a new and relevant contribution to achieving a better dosage regimen for augmentation therapy in patients with AAT deficiency.

One possible limitation of the study is that we did not obtain epithelial lining fluid concentrations of AAT because it is difficult to justify repeated bronchoalveolar lavage in patients with severe emphysema. Previous studies have already provided convincing evidence of the good relationship between serum total AAT levels, epithelial lining fluid AAT concentrations, antielastase activity in the epithelial

lining fluid,^{4, 13, 25} and a reduction in bronchial inflammation.²⁶ International guidelines therefore recommend the use of trough serum AAT concentrations for monitoring augmentation therapy.⁵

In summary, our results show that protective serum total AAT concentrations (>0.5 g/l) may be achieved with weekly administration of 60 mg/kg or even 50 mg/kg, and with 2 weekly administration of 120 mg/kg. The use of the D21/85 regimen may be acceptable in patients not able to attend the clinic or to receive frequent infusions since this dose results in important savings compared with the optimal dose every 21 days. However, the potential impact of not achieving protective serum levels of AAT for 15% of the interval between doses is not known and should be taken into account. This study is a first step to evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships which could aid in improving augmentation therapy in patients with AAT deficiency. Further larger studies are needed to evaluate other important biological and clinical parameters in patients receiving different treatment regimens.

Authors' affiliations

D Soy, Pharmacy Service, Hospital Clínic (IDIBAPS), Barcelona, Spain
C de la Roza, **B Lara**, **C Esquinas**, **A Torres**, **M Miravittles**, Department of Pneumology, Institut Clínic del Tòrax, Hospital Clínic (IDIBAPS), Barcelona, Spain

Supported in part by grants from Fundació Catalana de Pneumologia (Beca FUCAP-Almirall Prodesfarma 2005) and a grant from the Alpha One International Registry (AIR).

DS, CR, BL, CE, and AT have no financial relationship with any commercial entity interested in the subject of this manuscript. MM received honoraria for consultancy from Bayer Healthcare Biologicals and Grifols.

MM is a member of AIR.

REFERENCES

- 1 Brantly ML, Paul LD, Miller BH, *et al*. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988;**138**:327–36.
- 2 Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV₁ among patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency type PiZ. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**:1922–5.
- 3 Seersholm N, Kok-Jensen A. Survival in relation to lung function and smoking cessation in patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**151**:369–73.
- 4 Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, *et al*. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987;**316**:1055–62.
- 5 American Thoracic Society/European Respiratory Society. Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:818–900.
- 6 Piitulainen E, Bernspang E, Bjorkman S, *et al*. Tailored pharmacokinetic dosing allows self-administration and reduces the cost of IV augmentation therapy with human alpha(1)-antitrypsin. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;**59**:151–6.
- 7 Beal SL, Sheiner LB, eds. *NONMEM Users' Guides*, GloboMax, LLC, Maryland, 1989–98.
- 8 Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. In: Swarbrick J, eds. *Drugs and the pharmaceutical sciences*. Volume 15. New York: Marcel Dekker, 1982.
- 9 Constans J, Carles P, Boneu A, *et al*. Clinical pharmacokinetics of alpha 1-antitrypsin in homozygous PiZ deficient patients. *Clin Pharmacokinet* 1992;**23**:161–8.
- 10 Miravittles M, Vila S, Jardi R, *et al*. Emphysema due to alpha-antitrypsin deficiency: familial study of the YBARCELONA variant. *Chest* 2003;**124**:404–6.
- 11 Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharmaceut* 1981;**9**:503–12.
- 12 Feldman B, Wang E, Willan A, *et al*. The randomized placebo-phase design for clinical trials. *J Clin Epidemiol* 2001;**54**:550–7.
- 13 Hubbard RC, Sellers S, Czernski D, *et al*. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. *JAMA* 1988;**260**:1259–64.
- 14 Schwaiblmair M, Vogelmeier C, Fruhmans G. Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency: three-year follow-up. *Respiration* 1997;**64**:10–15.
- 15 Wencker M, Banik N, Buhl R, *et al*. Long-term treatment of alpha-1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha-1-antitrypsin.

- Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-A1-study group. *Eur Respir J* 1998;11:428–33.
- 16 **Stoller JK**, Fallat R, Schluchter MD, et al. Augmentation therapy with alpha-1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest* 2003;123:1425–34.
 - 17 **Barker AF**, Siemsen F, Pasley D, et al. Replacement therapy for hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. A program for long-term administration. *Chest* 1994;105:1406–10.
 - 18 **Barker AF**, Iwata-Morgan I, Oveson L, et al. Pharmacokinetic study of alpha-1-antitrypsin infusion in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1997;112:607–13.
 - 19 **Mullins CD**, Huang X, Merchant S, et al. The direct medical costs of alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Chest* 2001;119:745–52.
 - 20 **Miravittles M**, Vidal R, Barros-Tizon JC, et al. Usefulness of a national registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. *Respir Med* 1998;92:1181–7.
 - 21 **De Serres FJ**. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha-1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest* 2002;122:1818–29.
 - 22 **De la Roza C**, Lara B, Vila S, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency: situation in Spain and development of a screening program. *Arch Bronconeumol* 2006;42:290–8.
 - 23 **Hubbard RC**, Brantly ML, Sellers SE, et al. Anti-neutrophil-elastase defenses of the lower respiratory tract in alpha-1-antitrypsin deficiency directly augmented with an aerosol of alpha-1-antitrypsin. *Ann Intern Med* 1989;111:206–12.
 - 24 **Dirksen A**, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1468–72.
 - 25 **Wewers MD**, Casolaro MA, Crystal RG. Comparison of alpha-1-antitrypsin levels and antineutrophil elastase capacity of blood and lung in a patient with the alpha-1-antitrypsin phenotype null-null before and during alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:539–43.
 - 26 **Stockley RA**, Boyley DL, Unsal I, et al. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1494–8.
 - 27 **Gabrielsson J**, Weiner D. *Pharmacokinetics and pharmacodynamic data analysis: concepts and applications*. Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press, 1997.

APPENDIX 1

The concentration at time t : $C(t)$ in a two-compartment model is associated with a bi-exponential decline as follows^{8, 28}:

$$C(t) = \left\{ \frac{D^* (\alpha - k_{21})}{V_c^* (\alpha - \beta)} \cdot \exp^{-\alpha t} + \frac{D^* (\alpha - k_{21})}{V_c^* (\beta - \alpha)} \cdot \exp^{-\beta t} \right\} + \varepsilon(t)$$

in which D is the administered dose (mg); V_c is the volume of distribution at the central compartment (L); k_{12} is the fractional rate constant from the central compartment (1) to the peripheral compartment (2) (/h); k_{21} is the fractional rate constant from the peripheral compartment (2) to the central compartment (1) (/h); α is the initial half life representing mainly distribution (h); β is the second decay half life representing elimination (h); and $\varepsilon(t)$ is a normally distributed error with mean zero and variance σ^2 . In this study a proportional error model was applied for residual variance on drug concentrations. Re-parameterisation of this model to more physiologically comprehensible parameters such as drug clearance (CL) is widely accepted.

In our particular model, the population pharmacokinetic parameters (P) are population typical clearance (CL), population typical volume of distribution of the central compartment (V_c), population typical inter-compartment clearance (Q) defined as: $(k_{12} \cdot V_c)$ or $(k_{21} \cdot V_p)$, and population typical volume of distribution at steady state (V^{SS}), which is $(V_c + V_p)$. Inter-individual variability was included only on CL and modelled as log normally distributed. Thus, consider the following model for a generic pharmacokinetic parameter:

$$P = \mu_P \cdot \exp(\eta_P)$$

in which μ_P is the population mean of P (in this special case $P = CL$) and η_P is a normally distributed random effect with mean 0 and variance ω^2 , capturing the inter-individual variability of P .

APPENDIX 2

Individual pharmacokinetic parameter estimates can be obtained by minimising the Bayesian objective function²⁸:

$$\text{Bayes (LS)} = \sum \frac{(P_{\text{pop}} - P_i)^2}{\text{Var}(P_i)} + \sum \frac{(C_{\text{obs}} - C_i)^2}{\text{Var}(C_i)}$$

where P_{pop} is the population mean of a generic parameter P ; P_i is the individual expected average of parameter P ; $\text{Var}(P_i)$ is the variance of the estimated parameter P ; C_{obs} is the observed concentration; C_i corresponds to a predicted concentration; and $\text{Var}(C_i)$ is the variance of the predicted concentration.

According to the former formula, this methodology takes into account information of the population pharmacokinetic parameters (mean and their variability) as well as predicted and observed concentrations along with the residual error.

APPENDIX 3

The results after increasing/decreasing the mean population clearance (CL) by 20%, which is the pharmacokinetic parameter that most influences trough serum AAT concentrations, are shown in the following tables.

When a 20% lower mean CL is used (table 5), dosage regimens every 2 or 3 weeks appear to be sufficient. In contrast, and as expected, when a 20% higher mean CL value is applied, only weekly regimens showed good results (table 6).

These data should be analysed with caution since the “real” data (from Piitulainen *et al*) show very low values of inter-individual variability in the pharmacokinetic parameters (around 12%), suggesting that a notable similarity exists regarding the pharmacokinetic behaviour of AAT between patients presenting with AAT deficiency. Changing their values by as much as 20% therefore means that we are introducing a source of variation that does not really exist in patients with AAT deficiency.

Table 5 CL 20% lower than CL reported by Piitulainen *et al*⁶

Dosage regimen	Mean exogenous AAT $C_{\text{min}}^{\text{SS}}$	5th percentile	95th percentile
60 mg/kg/7 days	1.13 (1.37)	0.51 (0.75)	2.05 (2.29)
50 mg/kg/7 days	0.94 (1.18)	0.43 (0.67)	1.70 (1.94)
120 mg/kg/14 days	0.50 (0.74)	0.20 (0.44)	1.02 (1.26)
180 mg/kg/21 days	0.40 (0.64)	0.17 (0.41)	0.79 (1.03)
250 mg/kg/28 days	0.24 (0.48)	0.10 (0.34)	0.51 (0.75)

Mean total AAT $C_{\text{min}}^{\text{SS}}$ shown in parentheses.

Table 6 CL 20% higher than CL reported by Piitulainen *et al*⁶

Dosage regimen	Mean exogenous AAT $C_{\text{min}}^{\text{SS}}$	5th percentile	95th percentile
60 mg/kg/7 days	0.54 (0.78)	0.23 (0.47)	1.02 (1.26)
50 mg/kg/7 days	0.45 (0.69)	0.19 (0.43)	0.85 (1.09)
120 mg/kg/14 days	0.21 (0.45)	0.07 (0.31)	0.43 (0.67)
180 mg/kg/21 days	0.15 (0.39)	0.06 (0.30)	0.30 (1.03)
250 mg/kg/28 days	0.08 (0.32)	0.03 (0.27)	0.17 (0.41)

Mean total AAT $C_{\text{min}}^{\text{SS}}$ shown in parentheses.

Development and results of the Spanish registry of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency

Beatriz Lara¹
 Cristian de la Roza¹
 Sara Vilà¹
 Rafael Vidal²
 Marc Miravittles^{1,3}

¹Department of Pneumology, Clinical Institute of the Thorax (IDIBAPS), Hospital Clinic, Barcelona, Spain;

²Department of Pneumology, Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ³Alpha-1 International Registry (A.I.R.)

Abstract: The Spanish registry of alpha-1 antitrypsin deficiency was founded in 1993 and became a member of the International Registry (AIR) in 1999. We describe the updating process following its incorporation into AIR and compare the data collected in the first period (1993–1999) and the second period (1999–2005), during which time patients were included exclusively by internet.

The registry included 301 patients during period 1, 69% males and 46% had a history of smoking. Their mean age was 46 years (SD = 13) and 284 (94%) had the ZZ phenotype, 49% received augmentation therapy. During period 2, 161 new cases were included, 63% of whom were males with a mean age of 44 years (SD = 16). A total of 126 (78%) had the ZZ phenotype. Only 12% received augmentation therapy. A total of 462 different patients were included in both periods. Significant differences were observed in the number of cases with the SZ phenotype and the severity of FEV₁ impairment between the two periods.

Implementation of an internet-based collection of data did not result in a lower rate of reporting to the registry. However, data from a significant number of patient included in period 1 could not be actualized in the new data base.

Keywords: alpha-1 antitrypsin deficiency, registries, epidemiology, COPD, emphysema

Introduction

Alpha-1 antitrypsin deficiency (AAT) is a hereditary recessive autosomal disease caused by mutations in the AAT gene. This disease is characterized by abnormally low AAT concentrations in plasma, which, in its homozygote form, carries a high risk of the development of early pulmonary emphysema and, occasionally, liver damage (Carrel et al 1996; Eriksson 1996).

Recent studies in Spain have shown that 1.5% of the general population has the Z allele, thus, of a population of approximately 40 million, 8,000 individuals may be expected to have severe homozygotic PiZZ deficiency (Blanco et al 2006).

Since the end of the 1980s, augmentation therapy with AAT from human plasma has been available for specific treatment of emphysema due to AAT deficiency (Mastrangeli and Crystal 1996). The need for consensus criteria for treatment and follow up led to the creation of the Spanish registry of patients with AAT deficiency in 1993, within the working area of respiratory insufficiency and sleep disorders (IRTS) of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) (Vidal et al 1995).

The registry also provides advice on aspects related to the diagnosis, the treatment and the follow up of patients with AAT deficiency and participates in international investigation projects (Vidal et al 1996; Miravittles et al 1998, 1999).

The low prevalence of AAT deficiency makes the creation of international registries necessary as suggested by the World Health Organization (WHO) in its information bulletin in 1997 (WHO 1997). Only in this way can a large enough population of patients be gathered to perform clinical studies aimed at determining the efficacy of

Correspondence: Marc Miravittles
 Department of Pneumology, Institut
 Clinic del Tòrax (IDIBAPS), Hospital
 Clinic, Villarroel 170 (UVIR, esc.2,
 planta 3), 08036 Barcelona, Spain
 Tel +34 93 227 5549
 Fax +34 93 227 5549
 Email marcmm@separ.es

new treatments for this disease. Following these guidelines, in 1999 the Spanish registry became a member of the alpha-1 international registry (AIR) which is currently made up of the association of 21 national registries from four continents (Luisetti et al 2002).

The structure of the Spanish registry has undergone different changes during the 13 years of its activity. The most important change was the implementation of a new data collection system through the internet over an official SEPAR website (<http://www.separ.es/air>) in 2001. This change was accompanied by modifications in the questionnaire in order to adapt it to the format of the AIR questionnaire translated into Spanish. In many cases this change in methodology made the updating of data necessary. This study describes this updating process and compares the data reported in the patients included during the first period (1993–1999) with those obtained during the second period (1999–2005).

Methods

We carried out a descriptive study of the characteristics of the patients with AAT deficiency included in the Spanish registry during the two periods of activity, period 1 (1993–1999) and period 2 (1999–2005).

The criteria for inclusion in the registry is the presence of severe AAT deficiency defined by AAT plasma concentrations less than 30% of the normal value. In addition, the patients must be carriers of a PiZZ, PiSZ or some other severe phenotypic variant of the deficiency. The criteria for inclusion in the registry have changed: in period 1 only patients over 18 years with a PiZZ phenotype, null or severe deficiency were included while, according to the AIR inclusion criteria, there was no age limit and PiSZ heterozygotes were also accepted in period 2.

During period 1 the information was collected on paper forms sent by post to the SEPAR headquarters to be thereafter distributed to the coordinators who updated the database. A questionnaire was developed in period 2 based on the questionnaire of the AIR registry translated into Spanish and was available in the HTML format and was linked to an Oracle database. The questionnaire is accessible through the SEPAR website (<http://www.separ.es/air>). The data of the registry were collected following the prevailing legislation on the confidentiality of personal data. The database of the registry has been declared to the Spanish agency of data protection. The registry page is of restricted access and each participating physician must first be registered and obtain a user name and password. The candidates to be registered are manually identified as physicians by those responsible for the

registry prior to authorization of access. Data confidentiality is ensured by identifying each patient with a 3 digit number and the name of the corresponding physician, thus, each physician only has access to the data of his/her own patients and is only able to identify his/her patients.

The new questionnaire includes demographic data, smoking history, respiratory symptoms, phenotype and reasons for AAT determination. It also collects data on respiratory function (FVC and FEV₁ pre- and post-bronchodilator, CV and DLCO) and quality of life according to the score of the St. George's respiratory questionnaire. Other questions refer to augmentation therapy, associated diseases, and lung and liver transplantation. One specific section is designed to register data on clinical and functional evolution each semester.

The information collected in the new questionnaire was, in part, different and more extensive than that reported during the first period, thereby requiring progressive updating by direct contact with the physicians who registered the patients in period 1 and who did not have patients registered in period 2. On compiling the maximum data possible, a comparative analysis was made between the patients from periods 1 and 2 to determine the common variables in the questionnaires used in the two periods.

Statistical analysis

The baseline characteristics of the patients included in periods 1 and 2 are presented. Patients included in period 1 were divided into updated and not updated according to whether they had been newly registered in period 2 through the on-line database. The comparisons between the two groups were performed with the Chi-square test for qualitative variables and the Student's-t test for quantitative variables, with $p < 0.05$ being considered significant.

Results

A total of 301 individuals were registered in period 1, 69% of whom were males with a mean age of 46 years (SD = 13 years) and 46% had a history of smoking (Table 1). The ZZ phenotype was reported in 284 patients (94%) and 49% had received augmentation therapy at some time during their evolution.

In period 2, 161 new cases were included (Table 1). Of these 63% were males with a mean age of 44 years (SD = 16 years). Ten individuals were younger than 18 years, 7 boys and 3 girls with a mean age of 12 years (range: 2 to 17 years). A total of 126 had the ZZ phenotype while the remaining patients were of the PiSZ phenotype. Only 12% received augmentation therapy ($p < 0.05$ compared to period 1). Compared to period 1, significant differences were

Table 1 Characteristics of patients registered in the two registry periods: period 1 (1993–1999) and period 2 (2001–2005)

Characteristics	Period 1 (n = 301)	Period 2 (n = 161)
Sex, males (%)	69%	63%
Age, years (SD)	46 (13)	44 (16)
Active or ex-smoker (%)	46%	68%
Phenotype (%)		
ZZ	284 (94%)	122 (76%)
SZ	4 (1.3%)	27 (17%)
Others	13 (4.3%)	7 (4.3%)
Augmentation therapy (%)	49%	12%
FEV ₁ , L (SD)	1.7 (1.1)	2.1 (1.2)*

*p < 0.05 compared with period 1.

observed in the proportion of cases with the SZ phenotype and in pulmonary function measured by FEV₁, which was found to be lower in period 1 (1.7 liters (SD = 1.1 L) versus 2.1 L (SD = 1.2 L); p = 0.01.

Following the contacts established with the participating physicians the data of 130 (43%) out of the 301 patients included in period 1 were updated. The characteristics of both groups are shown in Table 2. No statistically significant differences were observed between the initial updated data of the patients compared with those in whom new information could not be obtained.

A total of 462 different individuals were included in both periods. The sum of the patients included in period 2 plus those updated from period 1 provides a total of 291 patients with complete data as of January 2006 (Table 3). It is of note that 29% of the patients were not smokers and that 18% of

Table 2 Characteristics of the patients in period 1 according to the updating of the registry online

Characteristics	Updated (n = 130)	Not updated (n = 171)
Sex, males (%)	63%	74%
Age, Years (SD)	45 (14)	45 (15)
Smoker (active or ex)	76 (59%)	62 (36%)
Reason determination		
Lung disease	92 (71%)	105 (61%)
Live disease	4 (3%)	1 (0.6%)
Family study	20 (15%)	12 (7%)
Not reported	14 (11%)	53 (31%)
Phenotype (%)		
ZZ	122 (94%)	162 (95%)
SZ	1 (0.8%)	3 (2%)
Others	7 (5.4%)	2 (4%)
Augmentation therapy	49%	49%
FEV ₁ , L (SD)	1.70 (1.1)	1.68 (1.1)
FEV ₁ % (SD)	54.7 (31.4)	53.2 (30.4)
Lung transplantation	3 (2%)	3 (2%)

p > 0.05 in all comparisons

the cases were detected on a family study. The percentage of subjects identified through family screening increased from 11% in period 1 to 21% in period 2. The mean FEV₁ was 1.94 L (SD = 1.2 L) and 33% were taking or had received augmentation therapy at the time of inclusion in the registry.

Discussion

Registries of patients with infrequent diseases are considered of great utility to improve the knowledge on their natural history and are an essential strategy to develop clinical studies with new therapies. This need has been demonstrated in the document by the WHO on AAT deficiency in 1997 (WHO 1997). The AIR was founded on the basis of this document by uniting the different existing national registries. Following its foundation, new countries have initiated their own national registry and have also become members thereby constituting

Table 3 Characteristics of the patients in the Spanish Registry of AAT Deficiency (n = 291). Includes those updated from period 1 (n = 130) plus those newly registered in period 2 (n = 161)

Characteristics	N = 291
Sex, males (%)	63.5%
Age, years (SD)	51 (14.9%)
Smokers	
Non smoker	85 (29%)
Active smoker	26 (9%)
Ex-smoker	175 (60%)
Not reported	5 (1.7%)
Packs-year	26.5 (17.7)
Respiratory symptoms	
Non productive cough	8 (3%)
Productive cough	41 (14%)
Resting dyspnea	10 (3.4%)
Effort dyspnea	144 (49%)
Dyspnea attacks	20 (7%)
No symptoms	68 (23%)
Reason for AAT determination	
Lung disease	201 (59%)
Liver disease	22 (7.5%)
Family screening	53 (18%)
Population screening	1 (0.3%)
Others	10 (3.4%)
Not reported	4 (1.3%)
Phenotype	
ZZ	247 (85%)
SZ	27 (9%)
Others	13 (4%)
Not reported	4 (1%)
Augmentation therapy	97 (33%)
FEV ₁ , L (SD)	1.94 (1.2)
FVC, L (SD)	3.23 (1.2)
Transplantation	
Lung	8 (3%)
Liver	2 (0.7%)

the greatest registry of patients with AAT deficiency worldwide (Luisetti et al 2002).

To participate in the AIR the Spanish registry has had to adapt its questionnaire to the new format which includes a greater number of variables and has taken the opportunity to develop an application of on line data registry through the SEPAR website which allows any physician who diagnoses a case to include this information by computer. The data are encrypted and coded and are incorporated each semester in the AIR. The headquarters of the AIR database is in Malmo (Sweden) and currently includes more than 2,000 patients from 21 countries. The questionnaire was initially made up of a document in the microsoft access format. Spain was the first country to develop a questionnaire in the HTML format which could be filled out on line to thereby facilitate the participation of physicians throughout the country. This strategy has been useful to thereafter adapt the questionnaire to the national registries of Argentina and Brazil. The change in the structure of the registry which was necessary and was performed in 1999–2000 represented a loss of information since some physicians did not update the data of their patients registered previously with the paper questionnaire.

The other large registries of patients with AAT deficiency are from the United States. The registry of the National Heart and Lung and Blood Institute (NHLBI) of the USA included 1,129 patients and had the objective of studying the natural history of the disease over five years (McElvaney et al 1997). The registry was completed and the results have been published (The alpha-1-antitrypsin deficiency registry study group 1998). The second is the Alpha One Foundation Research Network Registry (AOF-FNR) also from the USA and is based on patients who register themselves to be able to participate in studies and clinical trials. According to the data published, this registry included a total of 1,204 individuals in the year 2000 (Stoller et al 2000). Despite the differences between these registries, the characteristics of the patients included are similar in certain points: the disease was diagnosed in the 4th to 5th decade of life and males and index cases predominate over those detected in screening programs or family studies. In all the cases the delay in diagnosis and the low number of patients registered are constant compared to the reference population (Stoller et al 2005).

The initial population of the Spanish registry was also fundamentally made up of middle-aged males with a history of smoking and the ZZ phenotype in most cases as well as an important deterioration in respiratory function. The new cases are of similar age, although their pulmonary

function is not as altered. The number of patients detected in family studies has also increased. These data are positive since they demonstrate a trend towards earlier diagnosis of the disease. This trend has not been observed in other countries such as the USA where there is a high diagnostic delay which has remained high during the last decades (Stoller et al 2005). It is therefore important to alert physicians attending patients with COPD to the need for determining plasma concentrations of AAT in their patients at least once (ATS/ERS Statement 2003; Miravittles 2004). Although the diagnosis of the deficiency is not difficult and its detection is a type A recommendation in the guidelines (ATS/ERS Statement 2003), all the studies undertaken have demonstrated that it is not performed early and underdiagnosis is a constant (ATS/ERS Statement 2003; Campos et al 2005; Stoller et al 2005). The Spanish registry has carried out a screening campaign for the deficiency in patients with COPD with the dried blood spots (Costa et al 2000; Rodriguez et al 2002) which has allowed the analysis of more than 2,000 samples and the diagnosis of 8 individuals with a severe deficiency (De la Roza et al 2005; De la Roza et al 2006). Taking into account the expected number of patients with COPD in Spain (Sobradillo et al 2000), it can be said that there must be 5,000 patients with COPD due to a severe AAT deficiency. These numbers are somewhat lower than the number of homozygote PiZZ individuals expected on epidemiological calculations derived from studies analyzing the genic frequency in the population (Blanco et al 2006). These differences are, in part, due to the penetration of the gene, that is, the variability in the development of COPD in homozygotic carriers according to different factors such as smoking or other genetic determinants of risk (Rodriguez et al 2005) which condition the fact that not all the PiZZ individuals develop emphysema at a similar age or with a similar severity. Nonetheless, the most optimistic estimations suggest that the Spanish registry only includes 6% of the probably existent cases in Spain. In view of these results, the new SEPAR guidelines on treatment of AAT deficiency insist on the need for performing the determination of seric AAT in all patients with COPD (Vidal et al 2006).

Throughout the history of the registry the age of diagnosis has remained at a mean of between 44 and 46 years, despite the inclusion of children, most of whom were relatives of index cases with pulmonary emphysema or who had liver disease, in period 2. The fact that the registry is organized and directed by SEPAR without active participation of pediatricians or gastroenterologists probably explains the

reason why the mean age did not decrease. Indeed, there is a greater number of patients with the SZ deficiency due to their not being initially included in the registry and what is even more relevant is that the number of new cases receiving augmentation therapy has significantly decreased from 49% in period 1 to 12% in period 2. The most probable cause for these differences is the scarce availability of treatment for the patients, especially from 1999 to 2003 (Horowitz 1996; Miravittles et al 1999). It is possible that the current number of patients receiving augmentation therapy is higher than that reported in the questionnaires since some patients may have started treatment after having been registered as not being treated.

Of the 301 patients registered up to 1999, 170 were not included in the new database, despite the efforts to contact the physicians responsible for these cases. The reasons for this may be diverse. Some patients may have been lost to follow up on interrupting their visits to the physician or changing their physician. Deaths not reported to the registry may also be possible. On other occasions the physicians responsible could not be contacted because of a change in work place. Our results did not show any characteristic to differentiate updated from non updated patients, thereby suggesting that neither clinical nor demographic characteristics justify the lack of updating of some patients.

A total of 462 different patients have been registered during the time the registry has existed. Of these patients, the current database contains information on 291 individuals, 120 of whom were registered during the first period and were later updated and 161 included in period 2. A total of 171 patients were not newly registered after belonging to the initial registry. The most common profile of the patients is a male smoker in whom the main symptoms include effort dyspnea and COPD, with a FEV₁ of around 1.5 liters. The most frequent phenotype is the PiZ, although PiSZ heterozygotes are also currently registered. The cases of severe deficiency by alleles other than Z and S are exceptional, with two new variants described in Spain being of note (Ybarcelona and Mvall d'hebron) (Jardi et al 2000; Miravittles et al 2003). The inclusion of patients in the registry is the only valid strategy to know the characteristics of these patients and their needs in Spain as well as to participate in clinical studies aimed at establishing better treatment or even a cure for this genetic disease.

Acknowledgments

The present study has been supported by Bayer Healthcare, Spain. The updating of the database of the Spanish

Registry of Patients with AAT deficiency was made possible, in part, with a grant of the FISS 2002 number 02/10003.

References

- American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with Alpha-1 antitrypsin deficiency. 2003. *Am J Respir Crit Care Med*, 168:818–900.
- Blanco I, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, et al. 2006. Estimates of the prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency Pi*S and Pi*Z alleles and the numbers at risk in Europe countries. *Eur Respir J*, 27:77–84
- Campos MA, Wanner A, Zhang G, et al. 2005. Trends in the diagnosis of symptomatic patients with alpha-1 antitrypsin deficiency between 1968 and 2003. *Chest*, 128:1179–86.
- Carrel RW, Lomas DA, Sidhar S, et al. 1996. α_1 Antitrypsin deficiency. A conformational disease. *Chest*, 110:243S–247S.
- Costa X, Jardi R, Rodríguez F, et al. 2000. Easy method for screening dried blood spot specimens on filter paper for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*, 15:1111–15.
- De la Roza C, Rodríguez-Frías F, Lara B, et al. 2005. Results of a case-detection programme for alpha-1-antitrypsin deficiency in COPD patients. *Eur Respir J*, 26:616–22.
- De la Roza C, Lara B, Vilà S, et al. 2006. Alpha-1-antitrypsin deficiency: situation in Spain and development of a screening program. *Arch Bronconeumol*, 42:290–8.
- Eriksson S. 1996. A 20 year perspective on α_1 -antitrypsin deficiency. *Chest*, 110:237–42.
- Horowitz ID. 1996. Alpha-1-proteinase inhibitor (Human) shortage. *Chest*, 110:1624–5.
- Jardi R, Rodríguez-Frías F, Lopez-Talavera JC, et al. 2000. Characterization of the new alpha-1-antitrypsin deficient PI M-type allele, PI M_{vall d'hebron} (Pro369—Ser). *Human Hered*, 50:320–1.
- Luisetti M, Miravittles M, Stockley RA. 2002. Alpha-1-antitrypsin deficiency: a report from the 2nd meeting of the Alpha One International Registry, Rapallo (Genova, Italy), 2001. *Eur Respir J*, 20:1050–6.
- Mastrangeli A, Crystal RG. 1996. Alpha 1-antitrypsin. An introduction. In Crystal RG, ed. Alpha 1-antitrypsin deficiency, Biology, Pathogenesis, Clinical manifestations, Therapy. New York: Marcel Dekker Inc. p 3–18.
- McElvaney NG, Stoller JK, Buist SA, et al. 1997. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest*, 111:394–403.
- Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, et al. 1998. Usefulness of a national Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. *Respir Med*, 92:1181–7.
- Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, et al. 1999. Estado actual del tratamiento sustitutivo en el enfisema congénito por déficit de alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Nacional. *Arch Bronconeumol*, 35:446–54.
- Miravittles M, Vilà S, Jardi R, et al. 2003. Emphysema due to alpha-1-antitrypsin deficiency: familial study of the Y_{barcelona} variant. *Chest*, 124:404–6.
- Miravittles M. 2004. Enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina.: ¿Es realmente una enfermedad infrecuente? *Med Clin*, 123:778–9.
- Rodríguez F, Jardi R, Costa X, et al. 2002. Rapid screening for alpha-1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease using dried blood spots. *Am J Respir Crit Care Med*, 166:814–17.
- Rodríguez F, de la Roza C, Jardi R, et al. 2005. Glutathione S-transferase P1 and lung function in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency and COPD. *Chest*, 127:1537–43.
- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, et al. 2000. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*, 118:981–9.
- Stoller JK, Brantly M, Fleming LE, et al. 2000. Formation and current results of a patient-organized registry for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest*, 118:843–8.

- Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, et al. 2005. Delay in diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest*, 128:1989–94.
- The alpha1-antitrypsin deficiency registry study group. 1998. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med*, 158:49–59.
- Vidal R, Miravittles M. Grupo de Estudio del Déficit de Alfa-1-antitripsina. 1995. Informe del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*, 31:299–302.
- Vidal R, Miravittles M, Jardí R, et al. 1996. Estudio de la frecuencia de los diferentes fenotipos de la alfa-1-antitripsina en una población de Barcelona. *Med Clin (Barc)*, 107:211–14.
- Vidal R, Blanco I, Casas F, et al. 2006. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1-antitrypsin deficiency. Recommendations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*, 42:645–59.
- WHO Memoranda. 1997. Alpha1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO*, 75:397–415.

Appendix

Members of the steering committee of the Spanish Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency: Juan Carlos Barros-Tizón, Hospital Xeral Cies, Vigo; Ignacio Blanco, Hospital Valle del Nalón, Asturias; Ana Bustamante, Hospital de Sierrallana, Cantabria; Sergio Cadenas and Carlos Escudero, Hospital de Covadonga, Oviedo; Francisco Casas Maldonado, Hospital Clínico San Cecilio, Granada; Pedro Pablo España, Hospital de Galdakao, Vizcaya; Beatriz Lara, Hospital Clinic, Barcelona; Maite Martínez Martínez, Hospital 12 de Octubre, Madrid; Marc Miravittles, Hospital Clinic, Barcelona; Cristian De la Roza, Hospital Clinic, Barcelona; María Torres Hospital Xeral Cies, Vigo; Rafael Vidal, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Reference laboratory of the Registry: Rosendo Jardí y Francisco Rodríguez Frías. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Therapeutic Advances in Respiratory Disease

<http://tar.sagepub.com/>

Augmentation therapy for emphysema due to alpha-1-antitrypsin deficiency

Gema Tirado-Conde, Beatriz Lara and Marc Miravittles

Ther Adv Respir Dis 2008 2: 13

DOI: 10.1177/1753465807088159

The online version of this article can be found at:

<http://tar.sagepub.com/content/2/1/13>

Published by:



<http://www.sagepublications.com>

Additional services and information for *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* can be found at:

Email Alerts: <http://tar.sagepub.com/cgi/alerts>

Subscriptions: <http://tar.sagepub.com/subscriptions>

Reprints: <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>

Permissions: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

Citations: <http://tar.sagepub.com/content/2/1/13.refs.html>

>> [Version of Record](#) - Feb 8, 2008

[What is This?](#)

Augmentation therapy for emphysema due to alpha-1-antitrypsin deficiency

Gema Tirado-Conde, Beatriz Lara and Marc Miravittles

Therapeutic Advances in Respiratory Disease
(2008) 2(1) 13–21
DOI: 10.1177/
1753465807088159
©SAGE Publications 2008
Los Angeles, London,
New Delhi and Singapore

Abstract: Alpha-1 antitrypsin deficiency (AAT) is a hereditary recessive autosomal disease caused by mutations in the AAT gene. This disease is characterized by abnormally low AAT concentrations in plasma, which, in its homozygote form, carries a high risk for the development of early pulmonary emphysema and liver damage.

Since the end of the 1980s augmentation therapy with AAT from human plasma has been available for specific treatment of emphysema due to AAT deficiency. Intravenous augmentation therapy has been demonstrated to be safe and weekly infusions of AAT have resulted in plasma AAT concentrations above those considered protective for the lungs. However, life-long weekly infusions are not well accepted by patients, therefore pharmacokinetic studies have been performed to try to individualize the therapeutic regimen in order to obtain adequate trough serum AAT levels with prolonged intervals of administration. Therapeutic regimens administered every two weeks appear to be safe and result in adequate trough serum concentrations, but less-frequent administrations result in trough levels below the target. Alpha-1-antitrypsin deficiency is largely unrecognized and underdiagnosed. The foundation of national and international registries is a valid strategy to increase awareness about the disease and collect information about the natural history of this deficiency. Furthermore, the identification of a large number of patients will allow the development of new clinical trials aimed at finding better treatments for this infrequent condition.

Keywords: Alpha-1-antitrypsin deficiency, management, emphysema, augmentation therapy

Introduction

Alpha-1-antitrypsin (AAT) is the main antiprotease in human serum. Its deficiency is a genetic disorder characterized by reduced serum and lung concentrations of this protein which predispose to early-onset emphysema, especially in smokers. Currently, intravenous augmentation therapy with pooled human plasma AAT is the only available specific therapy for AAT deficiency approved by the Regulatory Agencies. Augmentation therapy has been shown to have biochemical efficacy in treating patients with emphysema due to severe AAT deficiency [Stoller and Aboussonan, 2004; Stoller *et al.* 2002]. Nonetheless, the clinical efficacy in slowing the progressive deterioration of lung function or the destruction of lung parenchyma is still under investigation [ATS/ERS Statement, 2003]. In the present review the fundamental aspects of augmentation therapy, including biochemical and clinical efficacy and safety are described. The biochemical characteristics of the commercial

preparations available for intravenous administration are also briefly reviewed.

The high cost of therapy and the inconvenience for patients due to the frequent administration of intravenous treatment have led to the analysis of other therapeutic regimens for augmentation therapy in patients with AAT deficiency with the objective of prolonging the period between administrations while maintaining adequate or so-called 'protective' serum levels of the protein. In this regard, new pharmacokinetic studies have allowed the determination of the serum concentrations obtained with regimens other than the recommended schedule of 60 mg/Kg/week [Soy *et al.* 2006]. Finally, the importance of gathering information about large groups of patients in national and international registries will be discussed. These large databases will allow better knowledge of the natural history of the disease and the design of new clinical trials aimed at evaluating alternative treatments

Correspondence to:
Marc Miravittles
Servei de Pneumologia,
Institut Clínic del Tòrax,
Ciber Respiratorio
0/06/0028, Hospital Clínic,
Villarroel 170, 08036
Barcelona, Spain
marcm@clinic.ub.es

Gema Tirado-Conde
Beatriz Lara
Servei de Pneumologia,
Hospital Clínic, Villarroel
170, 08036 Barcelona,
Spain

for this infrequent condition [Stockley *et al.* 2007].

Basic aspects of augmentation therapy, biochemical efficacy

Medical treatment of patients with emphysema associated with AAT deficiency should include the same pharmacological and nonpharmacological measures as those used to manage AAT-replete COPD patients [Miravittles, 2005]. A purified preparation of AAT derived from donor plasma has been available for intravenous administration since 1987 [Wewers *et al.* 1987]. It has been shown that the infused preparation maintains its enzyme inhibitory activity in both plasma and bronchoalveolar lavage. Moreover, since a direct correlation exists between plasma concentrations of AAT and its pulmonary activity [Hubbart *et al.* 1988], treatment can be monitored by measuring minimum plasma concentrations at steady state (C_{\min}), also called trough concentrations. C_{\min} are the concentrations obtained after a steady state has been reached and before the subsequent infusion [Wewers *et al.* 1987]. On the basis of data from epidemiological studies, it has been concluded that a C_{\min} of 0.8 g/L determined by radial immunodiffusion or 0.5 g/L determined by nephelometry is a level that can provide adequate protection for the lungs comparable to that of normal nonsmokers [ATS/ERS Statement, 2003]. As the half-life of infused AAT is between 4 and 5 days, the regimens initially tested were based on weekly infusions [Barker *et al.* 1994; Wewers *et al.* 1987]. The dosage regimen recommended in the manufacturer's prescribing information sheet is still 60 mg/Kg/week and this is the dose approved by the Food and Drug Administration (FDA) and the European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Vidal *et al.* 2006b; ATS/ERS Statement, 2003]. However, given the obvious disadvantages of weekly administration for a lifetime treatment, infusions every 14, 21, and 28 days have also been assessed. In fact, data from the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Registry showed that only 33% of patients under replacement therapy were receiving weekly infusions at the end of follow-up [Stoller *et al.* 2003]. Pharmacokinetic (PK) studies have allowed the investigation of different dosing regimens of augmentation therapy in patients with AAT deficiency, the results of which will be discussed extensively in the following sections. Briefly, it was observed that the PK

properties of infused AAT at the regimens of 120 mg/Kg/ days and 180 mg/Kg/21 days did not achieve equivalent total trough AAT concentrations compared with the recommended dose of 60 mg/Kg/7 days. However, regimens of 50 mg/Kg/7 days and 120 mg/Kg/14 days seemed to be effective in maintaining total AAT trough concentrations above 0.5 g/L during the entire interval in roughly 85% of patients in the latter and 100% in the former. In contrast, 3-weekly and monthly administration of replacement therapy required very high doses to achieve the desired threshold for most patients [Soy *et al.* 2006] (Table 1).

Clinical efficacy

The slow progression of pulmonary emphysema requires large and prolonged clinical trials to demonstrate any significant efficacy in changing the course of the disease. The characteristics of AAT deficiency make it extremely difficult to perform such a large trial. The only published randomized double-blind placebo-controlled clinical trial has compared treatment with human AAT and placebo using a dosage regimen of 250 mg/Kg/28 days [Dirksen *et al.* 1999]. This trial, including 58 patients treated for 3 years, revealed no significant differences in the evolution of lung function, but the patients who received AAT presented an annual loss of lung density measured by computed tomography of 1.50 g/L compared to a 2.57 g/L loss observed in patients receiving placebo ($p = 0.07$) [Dirksen *et al.* 1999].

All other data in the literature concerning the effectiveness of augmentation therapy derive from comparative cohort studies [Stoller and Aboussouan, 2004]. These studies have revealed a significant reduction in the decline in FEV₁ in patients with an FEV₁ between 30% and 60% of the predicted value [Seersholm *et al.* 1997; Wencker *et al.* 2001]. Moreover, data from the NHLBI in the USA on 1048 patients followed for between 3.5 and 7 years revealed a significant 36% reduction in mortality among patients receiving augmentation therapy continuously or intermittently as compared to patients not receiving such therapy ($p = 0.02$) [The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group, 1998].

An interesting effect of augmentation therapy is that it may possibly give protection against bronchial infections, an important consideration given the high prevalence of bronchiectasis in

Table 1. Biochemical efficacy of infused AAT using various intravenous treatment regimens (Reproduced with permission from Vidal *et al.* 2006a).

Author	N	Serum AAT, Mean (SD), mg/dL†	Methods	Dosage	Results‡
Wewers <i>et al.</i> 1987	21	30 (1)	RID	60 mg/Kg/7 days	Cmin = 126 mg/dL (SD = 1) with increased antielastase activity in serum and BAL
Schwaiblmair <i>et al.</i> 1997	20	43 (4)	RID	60 mg/Kg/7 days	Cmin > 100 mg/dL for 36 months <i>et al.</i> 77 > 3000 doses
Schmidt <i>et al.</i> 1988	20	18 (3.2)	RID	60 mg/Kg/7 days	At 6 months all patients had a Cmin > 80 mg/dL
Wencker <i>et al.</i> 2002	443	33 (22)	NP	60 mg/Kg/7 days > 58000 infusions	Cmin always > 80 mg/dL, mean 95 mg/dL
Barker <i>et al.</i> 1994	21	67 (15)	NP	120 mg/Kg/14 days	After 9 doses, Cmin > 80 mg/dL until day 8 and > 70 mg/dL until day 10 in all patients. Cmin > 70 mg/dL on day 14 in only 1 case
Miravittles <i>et al.</i> 1994	6	25 (4)	NP	240 mg/Kg/28 days > 250 infusions	In 3 cases Cmin between 45 and 46 mg/dL. Another 3 patients had Cmin between 35 and 36 mg/dL
Hubbard <i>et al.</i> 1988	9	35 (10)	RID	250 mg/Kg/28 days	After 1 dose, Cmin > 80 mg/dL for 21 days. After 12 months Cmin > 80 mg/dL for 25 days. Mean (SD) Cmin at 28 days 67 (10) mg/dL
Dirksen <i>et al.</i> 1999	26	32 (8)	NP	250 mg/Kg/28 days	Cmin > 80 mg/dL 23-24 days
Soy <i>et al.</i> 2006	7 (PK)	24 (1)	NP	Various regimens	Cmin > 50 mg/dL with doses of 50 and 60 mg/kg/7 days and 120 mg/Kg/14 days. Doses of 250 mg/Kg/28 days produced Cmin > 50 mg/dL for only 22 days. Doses of 180 mg/Kg/21 days can maintain Cmin > 50 mg/dL for 85% of the time.
Vidal <i>et al.</i> 2006a	7 (PK)	36 (3)	NP	Various regimens	Regimens of 60 mg/kg/week and 120 mg/Kg/14 days produced adequate serum trough levels of AAT

*AAT indicates α 1-antitrypsin; BAL, bronchoalveolar lavage; Cmin, minimum concentration at steady state; RID, radial immunodiffusion; NP, nephelometry; PK, pharmacokinetic model of infused AAT.
†All the concentrations referred to are trough levels before the subsequent dose.
‡The protective threshold value is considered to be 80 g/L measured by radial immunodiffusion and 50 g/L by nephelometry1.

this population [Miravittles *et al.* 1999a] and the impact of exacerbations on health status in AAT-deficient individuals [Needham and Stockley, 2005]. The results of one observational study in which patients were interviewed about the frequency of exacerbations the year prior to augmentation therapy compared to the frequency reported the first year after initiation therapy have suggested that exacerbations can be prevented with augmentation [Lieberman, 2000].

These results should be interpreted with caution, since this was not a randomized trial and other factors might account for the reduction in the frequency of exacerbations. However, there is some rationale behind this finding. The restoration of the protease/antiprotease imbalance and reduction of inflammation in the airways of patients receiving augmentation therapy may be, at least in part, responsible for a decreased susceptibility of exacerbations [Stockley *et al.* 2002].

It is difficult to observe the effect of augmentation therapy in patients with severe disease ($FEV_1 < 30\%$) because these patients often die or undergo lung transplantation before a sufficiently long follow-up period has elapsed [The Alpha-1-antitrypsin Deficiency Registry Study Group, 1998]. Neither is it possible to evaluate the effect of this treatment in patients with mild disease ($FEV_1 > 60\%$), as bias by indication exists. The few patients who receive treatment at such an early stage are index cases with particularly serious symptoms or patients experiencing accelerated loss of lung function, while the patients in the control group who are not receiving treatment tend to be nonindex cases who are not receiving treatment precisely because they are asymptomatic or have stable lung function [Wencker *et al.* 2001; The Alpha-1-antitrypsin Deficiency Registry Study Group, 1998].

Safety of augmentation therapy

Intravenous infusion of human AAT for the chronic treatment of emphysema caused by AAT deficiency has been shown to be very safe. This treatment was first administered in 1987, and no acute reactions were observed [Wewers *et al.* 1987]. It should be noted that no adverse reactions to protein overload have been observed after regular long-term monthly administration of high doses of AAT [Dirksen *et al.* 1999; Hubbard *et al.* 1988]. In the largest database of adverse effects (the NHLBI Registry) the frequency of such effects was 0.02 per patient per month, but only 9% of these were considered serious and only 1.7% required emergency department attention or led to hospitalization. Up to 85% of patients reported no adverse effects. The most common adverse effects were headache (47%), dizziness (17%), nausea (9%), and dyspnea (9%). No cases of transmission of human immunodeficiency virus, prion diseases, or hepatitis A, B, C, or delta have been reported. Patients who received weekly infusions reported a higher frequency of adverse effects, some of which were considered to be serious [Stoller *et al.* 2003].

Products available for intravenous administration

There are currently three AAT preparations derived from human plasma available for intravenous administration:

- Prolastin (Talecris Biotherapeutics, USA), which is supplied in powder form for

reconstitution in 50 mL vials. After reconstitution, each vial contains at least 20 mg/mL providing a total of 1000 mg of AAT.

- Trypsone (Instituto Grifols, S.A Barcelona, Spain), or Aralast (Baxter, USA). Both are the same product obtained from human plasma by the same procedure. They are supplied in powder form for reconstitution in 25 or 50 mL vials. After reconstitution, each vial contains at least 20 mg/mL providing a total of 500 mg or 1000 mg of AAT, respectively.
- Zemaira (CSL Behring, USA). Zemaira® is supplied as a powder to be administered by the intravenous route. Its specific activity is ≥ 0.7 mg of functional AAT per milligram of total protein. Following reconstitution of 20 ml, each vial contains approximately 1000 mg of functionally active AAT.

In the only comparative randomized, double-blind clinical trial published to date, Aralast/Trypsone achieved a C_{min} in serum equivalent to the levels obtained with Prolastin. The antielastase capacity of the AAT levels in bronchoalveolar lavage was also equivalent for both preparations in a small sample of patients [Stoller *et al.* 2002].

In some countries such as Spain, treatment is administered in the day hospital units of hospitals. The product for infusion must be prepared by the hospital pharmacy after the patient has arrived to the center and must be infused as soon as possible because the period of activity after reconstitution is between 3 and 4 hours. The continuous perfusion rate should be under 0.08 mL/kg/min. In other countries such as the United States and Germany, the treatment can be administered at home by the family physician or the community nurse. The demonstrated safety of the intravenous infusions of AAT allows home administration; however, since sporadic cases of anaphylaxis have been reported, it is advised to administer the first 3 to 4 doses in a hospital environment.

Criteria for initiating augmentation therapy

Augmentation therapy is only indicated in patients with pulmonary emphysema secondary to AAT deficiency. It has no effect on liver disease associated with this deficiency. The possible benefits of this therapy in the management of other less common manifestations of AAT deficiency,

such as panniculitis, have not been sufficiently documented.

Augmentation therapy should only be prescribed to patients with severe AAT deficiency, a PiZZ phenotype, or a rare deficient variant and functional evidence of pulmonary emphysema [Miravittles *et al.* 1999b]. In nonindex cases (those in which the deficiency is diagnosed through family screening rather than as a result of respiratory symptoms), accelerated loss of lung function for at least 1 year should be demonstrated [Vidal *et al.* 2006b].

This therapy is not indicated in heterozygous PiMZ or PiSZ patients. Owing to the fact that blood derivatives may contain traces of IgA, and patients with IgA deficiency may have circulating anti-IgA antibodies, the presence of IgA deficiency must be ruled out before augmentation therapy is started. The treatment criteria are shown in Table 2.

Routine vaccination against hepatitis A and B before treatment is not routinely recommended at this time [ATS/ERS Statement, 2003].

Recommended regimens of administration

No single dosage regimen exists for AAT augmentation therapy. The prescribing information sheets for the products currently available recommend, a dosage of 60 mg/Kg/week in the absence of any other medical indication, because this is the best documented regimen, based on the half-life of the infused AAT, and the extensive studies performed [Stoller *et al.* 2003; Schwaiblmair *et al.* 1997; Wewers *et al.* 1987]. However, the safety and efficacy of other regimens have been demonstrated in several studies. In total, 67% of patients in the USA, whose data is on the NHLBI registry, have been administered therapy at intervals other than 1 week [Stoller *et al.* 2003]. In light of these data, together with the difficulties most patients have with a lifetime weekly regimen and the demonstration that monthly administration produced very low C_{\min} values [Dirksen *et al.* 1999; Hubbard *et al.* 1988; Miravittles *et al.* 1994], the Spanish Registry recommended the use of a dosage of 180 mg/Kg/21 days as an alternative to the weekly regimen [Vidal *et al.* 2006b; Miravittles *et al.* 1998]. The three-weekly regimen has been widely used in Spanish over the last 10 years with no incidence of significant side effects [Vidal *et al.* 2006b; Miravittles *et al.* 1999b].

Table 2. Criteria for starting augmentation therapy. patients must fulfill all of the following criteria.

1. Over 18 years of age
2. Alpha-1-antitrypsin deficiency demonstrated by the presence of serum concentrations less than 35% of normal
3. PiZZ defective phenotype or rare defective variants
4. Nonsmoker at least during the previous 6 months
5. Pulmonary emphysema demonstrated by symptoms and FEV1/FVC <70% and FEV1 <80%
6. In nonindex cases, accelerated loss of lung function during a minimum of 1 year should be demonstrated in patients with an FEV1 of 70%–80%
7. IgA deficiency must be ruled out

New pharmacokinetic studies have demonstrated that the administration of 50 mg/Kg/7 days and 120 mg/Kg/14 days have been shown to produce C_{\min} values above the protective threshold level in over 90% of patients [Vidal *et al.* 2006a; Soy *et al.* 2006]. Administration of 180 mg/Kg/21 days produces protective C_{\min} values for approximately 85% of the interval between doses. The trough concentrations obtained by the different therapeutic regimens are depicted in Table 3. One of the main observations derived from PK studies is that bi- or three-weekly doses necessary to obtain adequate nadir concentrations of AAT are not the result of simply multiplying the weekly dose by 2 or 3 [Soy *et al.* 2006]. Due to the PK characteristics of the infused AAT, the doses required to obtain protective C_{\min} values after three-weekly administrations represent a mean increase of 74% over the dose required with weekly administration [Soy *et al.* 2006]. This increase is difficult to justify given the high cost and limited availability of the product.

Table 3. Expected total trough AAT concentrations at SS conditions (C_{\min}^{SS}) (obtained from simulations ($N = 1000$), expressed as mean, percentile 5 and percentile 95). Derived from Soy *et al.* 2006.

Dosage regimen	Mean AAT C_{\min}^{SS}	Percentile 5	Percentile 95
60 mg/Kg/7 days	0.97	0.55	1.27
50 mg/Kg/7 days	0.85	0.52	1.42
120 mg/Kg/14 days	0.58	0.40	0.92
100 mg/Kg/14 days	0.52	0.36	0.75
180 mg/Kg/21 days	0.47	0.33	0.70
150 mg/Kg/21 days	0.43	0.32	0.65
250 mg/Kg/28 days	0.43	0.29	0.55

One solution to try to circumvent this problem is to calculate the dose required to provide protective C_{\min} values for at least 85% of the time between dose. Treatment administered every 21 days is called dose 21/85 or D21/85. To reach this goal a small mean increase of only 13% over the total weekly dose is needed [Soy *et al.* 2006]. We need to bear in mind that the impact of leaving the lungs ‘unprotected’ for 3 out of every 21 days is unknown, and the ideal treatment should provide complete coverage over the entire period between doses.

In the absence of conclusive studies on the relationship between clinical efficacy and pharmacokinetic measurements, dosage regimens must be chosen on a patient-by-patient basis and are the result of a compromise between biochemical efficacy, the patient’s expectations and availability, and the possibilities of the day care center.

Systematic measurements of C_{\min} values are not recommended, because the interpretation of the findings is complex and subsequent adjustment of the dosage regimen would require an individual pharmacokinetic analysis. When it is suspected that a dose adjustment is needed, the necessary study should be undertaken by a research center with expertise in pharmacokinetics.

Other treatments for patients with AAT deficiency

Recommendations for the management of patients with emphysema secondary to AAT deficiency are similar to those that apply to patients with COPD who have normal AAT levels. These patients should receive routine treatment with inhaled bronchodilators supplemented, when indicated, by inhaled corticosteroids. Annual influenza and pneumococcal vaccination is recommended because it has been demonstrated that these patients have a good specific antibody response [Miravittles *et al.* 1999a].

Exacerbations in AAT deficient patients are characterized by an excess of elastase activity, being much more marked than in AAT-replete COPD patients [Hill *et al.* 1999]. For this reason, exacerbations must be treated energetically and as early as possible by increasing the bronchodilator dosage, administering short courses of oral corticosteroids, and prescribing antibiotics when changes are observed in the quantity or characteristics of sputum.

Supplemental oxygen should be considered when the case fulfills the conventional criteria for this treatment. Pulmonary rehabilitation should be offered to patients with functional impairment. Lung transplantation is an option that can be offered to selected patients with severe disease. The results of lung volume reduction surgery in patients with AAT deficiency have been inconclusive, and these patients are not considered to be ideal candidates for this intervention owing to the morphological characteristics of their pulmonary impairment [Cassina *et al.* 1998].

As a general rule, a quarterly visit to the treating physician and simple spirometry is recommended. Static lung volumes and carbon monoxide transfer should be measured once a year. Arterial blood gas analysis and chest computed tomography should be performed when justified by clinical changes. A proposed schedule of follow-up for patients with emphysema due to AAT deficiency is presented in Table 4.

Alfa-1-antitrypsin deficiency, an underdiagnosed disease

The need for increasing awareness and the lack of consensus criteria for treatment and follow up in Spain led to the creation of the Spanish Registry of Patients with AAT Deficiency in 1993, within the working area of Respiratory Insufficiency and

Table 4. Management of patients receiving α 1-antitrypsin augmentation therapy test timing.

Test	Timing
Spirometry + bronchodilator test	Annual
Static lung volumes	Quarterly
Carbon monoxide transfer factor	Annual
Arterial blood gas analysis and exercise testing	Depends on the clinical picture and the results of other tests
Liver function	Annual
Chest radiograph	6-monthly or when new symptoms appear
High-resolution computed tomographic scan of the chest	As part of the initial diagnostic study and repeated only if the clinical picture justifies repetition
Hepatitis C virus, hepatitis B virus, and human immunodeficiency	As there is no evidence of transmission of viral agents, routine determination of viral serology is not recommended

Sleep Disorders (IRTS) of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) [Miravittles *et al.* 1998]. This registry also provides advice on aspects related to the diagnosis, the treatment and the follow up of patients with AAT deficiency and participates in international investigation projects.

The low prevalence of AAT deficiency makes the creation of international registries necessary as suggested by the World Health Organization (WHO) in its information bulletin in 1997 [Memoranda WHO, 1997]. Only in this way can a large enough population of patients be gathered to perform clinical trials aimed at determining the efficacy of new treatments for this disease. Following these guidelines, in 1999 the Spanish Registry became a member of the Alpha-1 International Registry (AIR) which is currently made up of the association of 21 national registries from four continents [Stockley *et al.* 2007; Luisetti *et al.* 2002]

Although the diagnosis of the deficiency is not difficult and its detection is a type A recommendation in all guidelines [ATS/ERS Statement, 2003], all the studies undertaken have demonstrated that diagnosis is not performed early enough and underdiagnosis is a constant [Blanco *et al.* 2007; Campos *et al.* 2005; Stoller *et al.* 2005]. The Spanish registry has carried out a screening campaign for this deficiency in patients with COPD with dried blood spots [De la Roza *et al.* 2005, 2006], which has allowed the analysis of more than 2,000 samples and the diagnosis of 8 individuals with a severe deficiency [De la Roza *et al.* 2005]. Taking into account the expected number of patients with COPD in Spain, it can be said that there must be 5,000 patients with COPD due to a severe AAT deficiency. These numbers are somewhat lower than the number of homozygote PiZZ individuals expected on epidemiological calculations derived from studies analyzing the gene frequency in the population [Blanco *et al.* 2007]. These differences are, in part, due to the penetration of the gene, that is, the variability in the development of COPD in homozygotic carriers according to different factors such as smoking or other genetic determinants of risk [De Meo *et al.* 2007] which condition the fact that not all the PiZZ individuals develop emphysema at a similar age or with a similar severity. Nonetheless, the most optimistic estimations suggest that the Spanish registry only includes 6% of the probably existent

cases in Spain [Lara *et al.* 2007]. In view of these results, the new SEPAR guidelines on treatment of AAT deficiency insist on the need for performing the determination of serum AAT in all patients with COPD [Vidal *et al.* 2006b]. Similar case-detection programs have been carried out in other countries with different protocols and results [Bals *et al.* 2007; Corda *et al.* 2006; Wencker *et al.* 2002; Luisetti *et al.* 1999]. Despite the differences between them, these initiatives have been useful in increasing the awareness of the disease among healthcare professionals and detecting new cases at an earlier stage when medical intervention can offer better opportunities and improve the quality of life of these patients.

Conflict of interest statement

None declared.

References

- Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. (1998) Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 49–59.
- ATS/ERS(American Thoracic Society/European Respiratory Society) Statement: (2003) standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-antitrypsin deficiency. *Am J Resp Clin Care Med* 168: 818–900.
- Barker, A.F., Siemsen, F., Pasley, D., D'Silva, R., Buist, A.S. (1994) Replacement therapy for hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. A program for long-term administration. *Chest* 105: 1406–1410.
- Bals, R., Koczulla, R., Kokte, V., Andress, J., Blackert, K. and Vogelmeier, C. (2007) Identification on individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency by a targeted screening program. *Respir, Med* 101: 1708–1714.
- Blanco, I., de Serres, F.J., Fernández-Bustillo, E., Lara, B., Miravittles, M. (2006) Estimates of the prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency Pi*S and Pi*Z alleles and the numbers at risk in European countries. *Eur Respir J* 27: 77–84.
- Campos, M.A., Wanner, A., Zhang, G., Sandhaus, R.A. (2005) Trends in the diagnosis of symptomatic patients with alpha-1 antitrypsin deficiency between 1968 and 2003. *Chest* 128: 1179–1186.
- Cassina, P.C., Teschler, H., Konietzko, N., Theegarten, D., Stamatis, G. (1998) Two-year results after lung volume reduction surgery in alpha-1-antitrypsin deficiency versus smoker's emphysema. *Eur Respir J* 12: 1028–1032.
- Corda, L., Bertella, E., Pini, L., Pezzini, A., Medicina, D., Boni, E. *et al.* (2006) Diagnostic flow chart for targeted detection of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med* 100: 463–470.

- De la Roza, C., Rodríguez-Frías, F., Lara, B., Vidal, R., Jardí, R., Miravittles, M. (2005) Results of a case-detection programme for alpha-1-antitrypsin deficiency in COPD patients. *Eur Respir J* 26: 616–622.
- De la Roza, C., Lara, B., Vilà, S., Miravittles, M. (2006) Alpha-1-antitrypsin deficiency: situation in Spain and development of a screening program. *Arch Bronconeumol* 42: 290–298.
- DeMeo, D.L., Sandhaus, R.A., Barker, A.F., Brantly, M.L., Eden, E., McElvany, N.G. *et al.* (2007) Determinants of airflow obstruction in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 62: 805–812.
- Dirksen, A., Dijkman, J.H., Madsen, F., Stoel, B., Hutchison, D.C., Ulrik, C.S. *et al.* (1999) A randomized clinical trial of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1468–1472.
- Hill, A.T., Campbell, E.J., Bayley, D.L., Hill, S.L., Stockley, R.A. (1999) Evidence for excessive bronchial inflammation during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZ). *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1968–1975.
- Hubbard, R.C., Sellers, S., Czerski, D., Stephens, L., Crystal, R.G. (1988) Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *JAMA* 260: 1259–1264.
- Lara, B., de la Roza, C., Vilà, S., Vidal, R., Miravittles, M. (2007) Development and results of the Spanish registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J COPD* 2: 393–398.
- Lieberman, J. (2000) Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 118: 1480–1485.
- Luisetti, M., Miravittles, M., Stockley, R.A. (2002) Alpha-1-antitrypsin deficiency: a report from the 2nd meeting of the Alpha One International Registry, Rapallo (Genova, Italy), 2001. *Eur Respir J* 20: 1050–1056.
- Luisetti, M., Massi, G., Massobrio, M., Guarraci, P., Menchicchi, M. (1999) A national program for detection of alpha1-antitrypsin deficiency in Italy. *Respir Med* 93: 169–172.
- Memoranda WHO. (1997) Alpha1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO* 75: 397–415.
- Miravittles, M., Vidal, R., Torrella, M., Bofill, J.M., Cotrina, M., de Gracia, J. (1994) Evaluación del tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 30: 479–484.
- Miravittles, M., Vidal, R., Barros-Tizón, J.C., Bustamante, A., España, P.P., Casas, F. *et al.* (1998) Usefulness of a national Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. *Respir Med* 92: 1181–1187.
- Miravittles, M., de Gracia, J., Rodrigo, M.J., Cruz, M.J., Vendrell, M., Vidal, R. *et al.* (1999a) Specific antibody response against the 23-valent pneumococcal vaccine in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency with and without bronchiectasis. *Chest* 116: 946–952.
- Miravittles, M., Vidal, R., Barros-Tizón, J.C., Bustamante, A., España, P.P., Casas, F. *et al.* (1999b) Estado actual del tratamiento sustitutivo en el enfisema congénito por déficit de alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Nacional. *Arch Bronconeumol* 35: 446–454.
- Miravittles, M. (2005) Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)* 125: 65–74.
- Needham, M., Stockley, R.A. (2005) Exacerbations in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 25: 992–1000.
- Schmidt, E.W., Rasche, B., Ulmer, W.T., Konietzko, N., Becker, M., Fallise, J.P. *et al.* (1988) Replacement therapy for alpha-1-protease inhibitor deficiency in PiZ subjects with chronic obstructive lung disease. *Am J Med* 84 Suppl 6A: 63–69.
- Schwaiblmair, M., Vogelmeier, C., Fruhmann, G. (1997) Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency—three-year follow-up. *Respiration* 64: 10–15.
- Seersholm, N., Wencker, M., Banik, N., Viskum, K., Dirksen, A., Kok-Jensen, A. *et al.* (1997) Does alpha-1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J* 10: 2260–2263.
- Soy, D., de la Roza, C., Lara, B., Esquinas, C., Torres, A., Miravittles, M. (2006) Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax* 61: 1059–1064.
- Stockley, R.A., Bayley, D.L., Unsal, I., Dowson, L.J. (2002) The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1494–1498.
- Stockley, R.A., Luisetti, M., Miravittles, M., Piitulainen, E., Fernandez, P. and on behalf of the Alpha One International Registry (A.I.R.) group. (2007) Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. *Eur Respir J* 29: 582–586.
- Stoller, J.K., Rouhani, F., Brantly, M., Shahin, S., Dweik, R.A., Stocks, J.M. *et al.* (2002) Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha(1)-antitrypsin, Respitin. *Chest* 122: 66–74.
- Stoller, J.K., Fallat, R., Schluchter, M.D., O'Brien, R.G., Connor, J.T., Gross, N. *et al.* (2003) Augmentation therapy with alpha-1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest* 123: 1425–1434.

- Stoller, J.K., Aboussonan, L.S. (2004) Alpha-1-antitrypsin deficiency. 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax* 59: 708–712.
- Stoller, J.K., Sandhaus, R.A., Turino, G., Dickson, R., Rodgers, K., Strange, C. (2005) Delay in diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest* 128: 1989–1994.
- Vidal, R., Drobnic, M.E., Sala, F., Padulles, N., Montoro, J.B., Jardí, R. *et al.* (2006a) Farmacocinética de la alfa-1-antitripsina utilizada en el tratamiento sustitutivo del enfisema congénito grave. *Arch Bronconeumol* 42: 553–556.
- Vidal, R., Blanco, I., Casas, F., Jardí, R., Miravittles, M. (2006b) y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 42: 645–659.
- Wencker, M., Fuhrmann, B., Banik, N., Konietzko, N., for the Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen. (2001) Longitudinal follow-up of patients with alpha-1-protease inhibitor deficiency before and during therapy with alpha-1-protease inhibitor. *Chest* 119: 737–744.
- Wencker, M., Marx, A., Konietzko, N., Schaefer, B., Campbell, E.J. (2002) Screening for alpha-1-Pi deficiency in patients with lung diseases. *Eur Respir J* 20: 319–324.
- Wewers, M.D., Casolaro, M.A., Sellers, S.E., Swayze, S.C., McPhaul, K.M., Wittes, J.T. *et al.* (1987) Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 316: 1055–1062.

Visit SAGE journals online
<http://online.sagepub.com>
SAGE JOURNALS
Online



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



EPOC y déficit de alfa-1-antitripsina

Beatriz Lara

Servicio de Neumología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

RESUMEN

Palabras clave:

Alfa-1-antitripsina
Enfisema
Hepatopatía
Tabaco
Tratamiento sustitutivo

El déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) es el primer factor genético relacionado con el desarrollo de enfisema. Esta proteína tiene numerosas variantes, algunas de las cuales tienen relevancia clínica porque su conformación anómala implica que no alcanzan los órganos diana por polimerizar en el hepatocito. La principal variante deficitaria es la PiZ. La acumulación de polímeros Z en el hígado condiciona la aparición de hepatopatía en un pequeño porcentaje de individuos. La falta de AAT en el pulmón favorece el desarrollo de enfisema al no contrarrestarse el efecto proteolítico de las elastasas, que es la principal función biológica de la AAT. En España, el número de casos diagnosticados de déficit grave de AAT es de aproximadamente 400 individuos, lo que representa menos del 10% de los esperados por los estudios epidemiológicos. El principal factor pronóstico en estos pacientes es el volumen espiratorio máximo en el primer segundo, condicionado principalmente por la exposición al tabaco, de manera que los individuos no fumadores tienen una esperanza de vida similar a la población general, mientras que los fumadores tienen una caída de la función pulmonar más acelerada que el resto de afectados por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El tratamiento de la enfermedad pulmonar es el mismo, aunque está indicado el tratamiento sustitutivo con AAT exógena cuando la función pulmonar se deteriora.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

COPD and alpha-1-antitrypsin deficiency

ABSTRACT

Keywords:

Alpha-1-antitrypsin
Emphysema
Liver disease
Tobacco
Replacement therapy

Alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD) is the main genetic factor related to the development of emphysema. This protein has numerous variants, some of which are clinically relevant because their anomalous conformation implies that they fail to reach the target organs as they are polymerized in the hepatocyte. The main abnormal variant is PiZ. In a small percentage of individuals, the accumulation of Z polymers in the liver leads to the development of liver disease. The lack of AATD in the lung favors the development of emphysema, since the proteolytic effect of elastases – the main biological function of AATD – is not counteracted. In Spain, approximately 400 persons are diagnosed with severe AATD deficiency, representing less than 10% of those expected by epidemiological studies. The principal prognostic factor in these patients is forced expiratory volume in one second (FEV₁), which is affected mainly by exposure to tobacco smoke. Thus, life expectancy in nonsmokers is similar to that in the general population while lung function decreases faster in smokers than in other patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The treatment of the lung disease is the same, although exogenous AATD augmentation is indicated when lung function deteriorates.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Laurell y Erikson descubrieron, en 1963, la asociación entre la carencia de alfa-1-antitripsina (AAT) y el enfisema¹, convirtiéndose así en el primer factor genético relacionado con el desarrollo de enfisema, por lo que sirve como modelo para otros defectos detectados posteriormente.

Además, el déficit de AAT (DAAT) es una de las primeras alteraciones genéticas caracterizadas a nivel molecular. No sólo se conocen diversos polimorfismos que modifican la estructura de la proteína, sino que sabemos cómo se comportan estas proteínas alteradas y cómo los cambios conformacionales afectan a su función.

La alfa-1-antitripsina

La AAT es el arquetipo de una superfamilia de proteínas, las serpinas, muy extendidas en diversos organismos (tabla 1). Todas las serpinas comparten una misma estructura, consistente en un tronco formado por un armazón de láminas β y hélices α , que sostiene un bucle de 20 aminoácidos, en el que se sitúa el sitio activo móvil. Hay que señalar que existen dos zonas en el tronco, denominadas *breach* (hendidura o brecha) y *shutter* (postigo), que participan en muchos de los cambios conformacionales (fisiológicos o relacionados con mutaciones) que ocurren en las serpinas y determinan sus diversas formas y funciones².

La AAT es el inhibidor de proteasa más abundante en el organismo humano, con unos valores en plasma entre 120-220 mg/dl en condiciones normales y una vida media de 3 a 5 días. Esta cantidad representa el 40% del total, ya que el restante 60% se encuentra impregnando los tejidos. Para mantener estos valores en sangre, el hígado produce diariamente 34 mg/kg de peso, cantidad que puede multiplicarse por 2 o incluso hasta por 5 veces ante determinados estímulos, como algunos procesos inflamatorios, tumorales o infecciosos. Aunque la mayor proporción de AAT se sintetiza por los hepatocitos, otras células también contribuyen con cantidades mucho menores: células epiteliales alveolares, pancreáticas y colónicas. A diferencia de otras proteínas, como la albúmina, no se degrada en el intestino, por lo que puede detectarse en las heces. Debido a ello, se utiliza en la práctica clínica como marcador de pérdidas entéricas de proteínas en procesos de inflamación intestinal, como la diarrea crónica y la enfermedad celíaca.

Aunque tradicionalmente la investigación se ha centrado en el impacto de la falta de proteína en el pulmón, el déficit de AAT forma parte de un grupo más amplio de enfermedades, las serpinopatías, con manifestaciones clínicas muy diversas, que van desde algunos tipos de demencia hasta enfermedades hematológicas. Todas tienen en común que la acumulación de la proteína anormal en la célula determina un daño que puede acabar con la muerte celular y las manifestaciones clínicas dependen de la pérdida celular: daño tisular por actividad proteolítica incontrolada debido a la pérdida de serpinas funcionantes y por depósito extracelular de las serpinas mutantes. Estos mecanismos se presentan de formas diferentes según el tipo celular afectado, ya sea

Tabla 1
Superfamilia de las serpinas y funciones biológicas

Serpinas	Algunas funciones biológicas relacionadas
<i>Alpha-1 proteinase inhibitor</i> (AAT) = serpina 1	Inflamación
<i>Ovoalbumin intracellular</i> = serpina B	Activación del complemento
<i>Antithrombin</i> = serpina C1	Coagulación-fibrinólisis
<i>Heparin cofactor</i> = serpina D1	Apoptosis
<i>Plasminogen activator inhibitor type 1</i> = serpina E2	Transporte hormonal
<i>C1 inhibitor</i> = serpina G1	Angiogénesis
<i>Heat shock protein 47</i> = serpina H1, H2	Regulación de la presión arterial
<i>Neuroserpin</i> = serpina I1	

en las neuronas o en los hepatocitos, y algunas de ellas, como en el caso de la AAT, tienen además manifestaciones clínicas relacionadas con la falta de función en el órgano diana (tabla 2).

Funciones biológicas de la alfa-1-antitripsina

La AAT es una proteína con función de reactante de fase aguda, además de potentes propiedades antiinflamatorias.

Su acción como inhibidor de la actividad elastasa, principalmente de los neutrófilos, ha dado lugar a la principal hipótesis sobre la fisiopatología del enfisema en el DAAT, el desequilibrio proteasa-antiproteasa³ pero su espectro de acción es más amplio. Se ha relacionado con la inhibición de la matriptasa implicada en algunos aspectos del aclaramiento mucociliar⁴; inhibición de la caspasa-3 relacionada con los mecanismos de apoptosis celular⁵, y también con algunos efectos antiinfecciosos (*Escherichia coli*, *Cryptosporidium parvum*, *Pseudomonas aeruginosa*) e incluso antivirales (inhibición del virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] 1)⁴⁻¹⁰. Se le atribuye además una función antiinflamatoria mediante la regulación de la inflamación mediada por interferón alfa y de la liberación de interleucina 10, no sólo en el pulmón pulmonar, sino en otros órganos como el páncreas¹¹. La AAT forma complejos con múltiples moléculas, como cadenas Ig-kappa en mielomas y calicreína-3 (PSA) en la hipertrofia prostática. En condiciones que favorecen la oxidación, como la exposición al humo de tabaco o en exudados inflamatorios, la AAT pierde actividad. Se calcula que el 5-10% de la AAT detectada en exudados inflamatorios es inactiva por esta razón, y se ve expuesta a la degradación por las metaloproteasas bacterianas más rápidamente que la AAT activa.

Además de las funciones biológicas de la proteína en su conformación normal, los cambios estructurales derivados de los diferentes polimorfismos genéticos, especialmente los que implican la formación de polímeros, añaden algunos efectos biológicos proinflamatorios y quimiotácticos¹². La acumulación de polímeros a nivel intracelular desencadena estrés celular, fundamentalmente del retículo endoplásmico, por agotamiento de los mecanismos de degradación de la proteína anormal, que puede llevar a la muerte celular. Este hecho está claramente demostrado en el hígado^{13,14} y existen algunas líneas de investigación que están trabajando en el impacto de la acumulación de polímeros en otras células productoras, como las células epiteliales alveolares, o en otras zonas, como el intersticio, donde puede tener efecto proinflamatorio, por lo que las proteínas anómalas provocan alteraciones más diversas que exclusivamente la falta de funcionalidad (tabla 3). Además,

Tabla 2
Fisiopatología del déficit de alfa-1-antitripsina

Efecto biológico	Mecanismo fisiopatológico	Patología
Polimerización de proteína anómala	Inducción de Ere	Cirrosis hepática
Bloqueo de la secreción de la AAT mutante	Actividad proteolítica	Enfisema
Depósito extracelular de polímeros	Fenómenos proinflamatorios Quimiotaxis de neutrófilos	

ERE: estrés de retículo endoplásmico.

Tabla 3
Funciones biológicas de los polímeros y correlación fisiopatológica

Función	Efecto biológico	Patología
Polimerización en la célula productora	Apoptosis de hepatocitos	Hepatopatía
	Apoptosis de células epiteliales alveolares	Enfisema*
Distribución tisular	Quimiotaxis de neutrófilos	Enfisema
Actividad antiproteasa reducida	Amplificación del efecto proteolítico	Enfisema

*Hipótesis en estudio.

se estima que la variante Z es 5 veces menos efectiva que la variante M para inhibir la elastasa y diversos factores del ambiente celular relacionados con algunas infecciones y enfermedades de otra etiología que favorecen los fenómenos de oxidación pueden inactivarla.

Polimorfismos genéticos y variantes proteicas con significación clínica

El gen de la AAT se transmite mediante herencia autosómica codominante, de manera que cada alelo recibido de cada progenitor se expresa independientemente al 50%. Se caracteriza por su gran polimorfismo (existen más de 100 variantes). La proteína se codifica mediante el llamado *protease inhibitor locus* (14q32.1), parte de un clúster de genes llamado SERPIN (*serine protease inhibitor*), supergén situado en el cromosoma 14.

El conjunto de variantes se denomina *protease inhibitor* (Pi), siglas que se usan con frecuencia para referirse a ellas (p. ej., PiZ). Cada variante se clasifica según su velocidad de migración electroforética: una letra asociada a su recorrido isoelectroforético (fenotipo) por orden alfabético de ánodo a cátodo, acompañado de una palabra alusiva al origen geográfico de su descubrimiento cuando hay más de una con la misma letra principal (p. ej., Mpalermo, Ybarcelona, Zaugsburg).

La mayoría de las variantes proteicas no tiene significación clínica; las más comunes son la M, presente en el 95% de la población caucásica y que se considera el fenotipo normal y las deficitarias S y Z, que dan lugar a los fenotipos: MM, MS, SS, MZ y ZZ asociados con 100, 80, 60, 58 y 15% de la actividad de AAT. Dentro de las variantes infrecuentes, algunos alelos también implican deficiencia de AAT, como Plovel, Mmalton, Mheerlen, otros son variantes disfuncionales, como en el caso del Pittsburg, y el resto son variantes nulas, es decir, que condicionan una falta total de producción de AAT, por lo que son los causantes de la deficiencia más grave (tabla 4).

Se puede encontrar una revisión muy detallada de las diferentes variantes en OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man®, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine).

Las mutaciones más frecuentes se producen en los exones 3 y 5 del cromosoma 14, y condicionan sustituciones de un único aminoácido que modifica la estructura final de la proteína, especialmente en el sitio activo, y con ello su función en las variantes clínicamente relevantes.

Déficit grave de alfa-1-antitripsina

El DAAT no es por sí mismo una enfermedad, sino una predisposición para desarrollar enfermedades a lo largo de la vida. Existen gra-

dos de evidencia altos sobre la relación entre el DAAT, el enfisema pulmonar y diversas hepatopatías. El nivel de evidencia es moderado respecto a su asociación con vasculitis sistémicas, paniculitis necrotizante, asma bronquial, bronquiectasias y fibromialgia¹⁵⁻¹⁷.

Existe una buena correlación entre los valores de AAT en plasma medidos por nefelometría y el fenotipo, de manera que unos valores en sangre por debajo de lo normal sugieren la existencia de algún alelo deficitario (tabla 5)¹⁸.

Se considera déficit grave y es a lo que habitualmente se refiere la literatura científica al hablar de DAAT, a los siguientes fenotipos: SZ, ZZ y Null.

El déficit grave se correlaciona con patología pulmonar. El riesgo de enfisema en los individuos con fenotipo MZ es controvertido y el resto de fenotipos se considera que consiguen valores de AAT protectores frente al desarrollo de patología pulmonar.

Epidemiología

El DAAT se considera una enfermedad infrecuente. Según la Unión Europea, una enfermedad poco frecuente o minoritaria es aquella, generalmente de origen genético, con peligro de muerte o invalidez crónica, que tiene una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes.

En el caso del DAAT, la prevalencia varía en función de la población estudiada. En Europa, la prevalencia de alelos deficientes (PiZ) sigue un gradiente descendente norte-sur y este-oeste, de manera que los países escandinavos son los que presentan un mayor número de casos, mientras que el PiS presenta una distribución inversa con una máxima incidencia en la Península Ibérica (fig. 1). La distribución geográfica en otras áreas depende de los flujos migratorios y de las condiciones de aislamiento de algunas poblaciones, como es el caso de algunas islas, en las que la prevalencia se dispara o se concentran variantes muy infrecuentes^{19,20}.

En España, los estudios existentes sugieren que las frecuencias alélicas de S y Z (expresadas en tanto por mil) serían: 104 para PiS y 17 para PiZ; no hay estudios sobre variantes más infrecuentes. Esto supone que existen en nuestro país, en la actualidad, aproximadamente 7 millones de portadores de un alelo S, algo más de 1 millón de portadores de un alelo Z, cerca de medio millón de homocigotos SS y heterocigotos SZ, y unos 12.000 homocigotos ZZ²¹. Los casos de variantes más infrecuentes recogidos en el Registro Español de Pacientes con Déficit de AAT son menos de 100 y, fundamentalmente, se trata de individuos con alelos Null (menos de 50), Mmalton y Mpalermo (menos de 10 cada uno) y casos individuales de otras variantes (datos procedentes del REDAAT no publicados).

Diagnóstico

Existe una gran discrepancia entre las estimaciones sobre prevalencia de los diferentes estudios y la realidad de los casos detectados, a pesar de que las normativas de las principales sociedades científicas^{18,22} recogen la recomendación de determinar los valores de AAT en los siguientes casos:

Tabla 4
Selección de algunas variantes alélicas y su correlación clínica

Alelos normales	Enfermedad asociada
M (M1, M2, M3, M4)	Ninguna
Xchristchurch	
Alelos deficientes	
S	Pulmonar
Z	Pulmonar y hepática
Mmalton	Pulmonar y hepática
Siiyama	Pulmonar
Mheerlen	Pulmonar
Mprocida	Pulmonar
Ybarcelona	Pulmonar
Mvallehebron	Pulmonar
Alelos nulos	
QO granite falls	Pulmonar
QO isola di procida	Pulmonar
Alelos disfuncionantes	
F	Pulmonar
Pittsburg	Diatésis hemorrágica
Mineral spring	Pulmonar

Tabla 5
Correlación entre el fenotipo y valores de alfa-1-antitripsina (AAT) en sangre

Fenotipo	Concentración plasmática de AAT determinada mediante nefelometría	
	μM	mg/dl
MM	20-39	103-200
MS	19-35	100-180
SS	14-20	70-105
MZ	13-23	66-120
SZ	9-15	45-80
ZZ	2-8	10-40
Null	0	0

Adaptado de Vidal et al¹⁸.



Figura 1. Prevalencia mundial de PiZ. Adaptada con permiso de: Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Pi S and PIZ alpha-1-antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2007;67:184-208.

1. EPOC.
2. Adultos con bronquiectasias.
3. Asma del adulto.
4. Familiares consanguíneos de individuos con déficit conocido de AAT.
5. Clínica de diseño y tos crónica en muchos miembros de una familia.
6. Hepatopatía de causa desconocida.
7. Disminución del pico de alfa-1 proteína en el proteinograma.
8. Paniculitis o vasculitis multiorgánica de causa desconocida.

A pesar de que el DAAT es la enfermedad respiratoria hereditaria más frecuente diagnosticada en adultos, y de tener una penetración en la población similar a la fibrosis quística, el número de casos diagnosticados es inferior al 10% de los esperados y representa el 2% de los casos de EPOC.

El retraso en el diagnóstico del DAAT se ha estimado entre 5 y 10 años después del diagnóstico de la EPOC y, en general, supone la intervención de varios profesionales hasta su consecución (más de 3 médicos en general)²³. La importancia del diagnóstico temprano de esta alteración genética se basa en que permite hacer un esfuerzo especial en la deshabituación tabáquica, que es el determinante principal en el pronóstico de la enfermedad, de manera que la esperanza de vida de los individuos con déficit grave que nunca han sido fumadores es similar a la población general, mientras que en fumadores la evolución a enfisema grave es una constante. El conocimiento del diagnóstico en fases tempranas permite además tener en cuenta algunas recomendaciones sobre exposición laboral a neumotóxicos, consejo genético y tratamiento sustitutivo, si es necesario.

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de los valores en plasma de AAT, fundamentalmente por nefelometría. La presencia de unos valores mayores de 100 mg/dl excluye la existencia de un déficit grave. Valores inferiores sugieren la presencia de al menos un alelo deficiente, por lo que en estos casos se aconseja completar el estudio mediante la realización del fenotipo que generalmente se rea-

liza mediante isoelectroenfoque. La gran mayoría de los casos quedan aclarados en esta fase. En un número pequeño de casos se detectan discrepancias entre los valores de AAT en plasma y el fenotipo, por lo que es preciso, entonces, completar el estudio mediante la determinación del genotipo, que se lleva a cabo habitualmente mediante PCR. El estudio del genotipo también es necesario en el caso de variantes nulas (fig. 2)²⁴.

Características clínicas y evolución del déficit de alfa-1-antitripsina

La presentación clínica más frecuente de la afectación pulmonar por DAAT consiste en la aparición de disnea de esfuerzo, tos, expectoración y agudizaciones, es decir, las características de la EPOC, aproximadamente 10-15 años antes de lo que habitualmente aparecen en la EPOC no asociada al déficit y con un consumo de tabaco inferior al habitual en la población con EPOC²⁵. Las exploraciones de imagen detectan, como hallazgos más característicos, enfisema panlobular difuso de predominio en bases. Es frecuente, al igual que en la EPOC, la existencia de bronquiectasias²⁶. A nivel funcional, el patrón ventilatorio más habitual es el obstructivo, con descenso del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) y del cociente FEV₁/FVC (capacidad vital forzada) a unos valores más pronunciados de los esperados por el grado de tabaquismo. También son característicos el incremento del volumen residual y el descenso de la difusión, que cada vez está adquiriendo más relevancia como parámetro con implicación pronóstica por su afectación, anterior incluso a la caída del FEV₁ y su correlación con algunos parámetros de pérdida de densidad pulmonar demostrada mediante tomografía computarizada (TC)²⁷. Por los estudios de cohortes realizados hasta la actualidad, sabemos que la función pulmonar es normal hasta alcanzar la edad adulta²⁸ y, posteriormente, la caída anual del FEV₁ es variable y está determinada principalmente por el tabaquismo, y existe una relación directa entre ambos factores y la supervivencia²⁹⁻³¹. La pérdida de función pulmonar es más acelerada que en los individuos con EPOC no deficitaria,

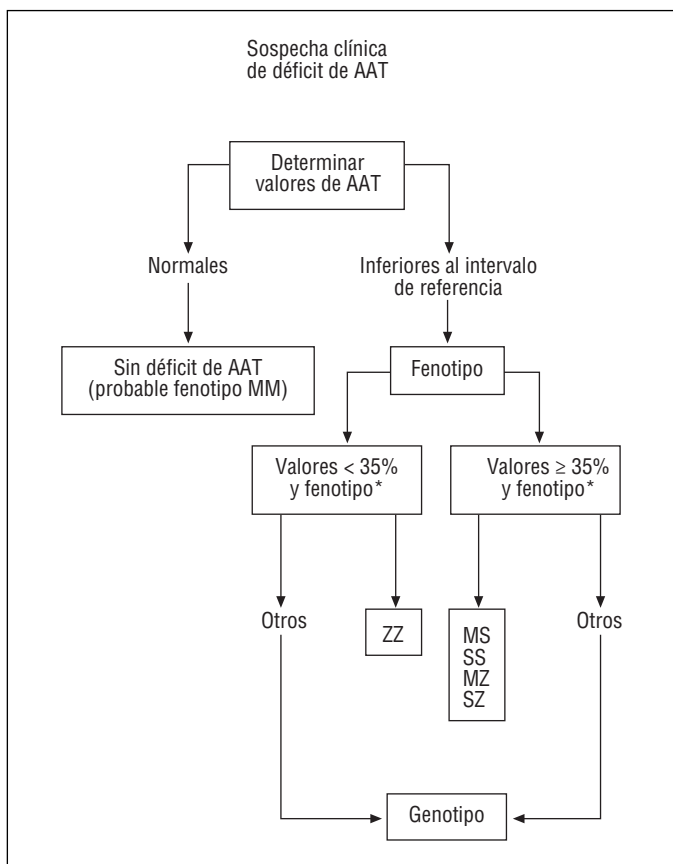


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del déficit de alfa-1-antitripsina. *Porcentaje respecto al límite inferior del intervalo de referencia. Tomada con permiso de Vidal R et al¹⁸.

incluso tras dejar de fumar. Se ha podido confirmar también la relación entre la exposición ambiental-laboral a otros tóxicos respiratorios y la pérdida de función pulmonar en esta población³².

Tratamiento

Los pacientes que presentan EPOC asociada a déficit de AAT deben recibir el mismo tratamiento que el resto de los individuos con EPOC. Es fundamental el abandono del consumo de tabaco y evitar la exposición a otros tóxicos ambientales. Además, pueden beneficiarse del tratamiento sustitutivo con AAT, purificada a partir de suero de donantes.

Diversos estudios avalan los efectos beneficiosos de la administración de AAT exógena en los pacientes con enfisema por DAT, aun-

Tabla 6

Criterios de tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina (AAT) exógena

Criterios de administración de tratamiento sustitutivo
- Mayores de 18 años
- Déficit de AAT demostrado por concentraciones en sangre < 35% de lo normal
- Fenotipo deficiente PIZZ u otras variantes deficitarias
- No fumadores durante al menos los últimos 6 meses
- Función pulmonar alterada demostrada mediante espirometría FEV ₁ /FVC < 70% y FEV ₁ < 80%
- Pérdida acelerada de función pulmonar durante al menos un año en los casos con FEV ₁ 70-80%
- El paciente debe estar dispuesto a acudir regularmente el hospital para la administración del producto
- Ausencia de déficit de IgA

AAT: alfa-1-antitripsina; FEV₁: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; Ig: inmunoglobulina.

Adaptado de Vidal et al¹⁸.

que sin un nivel de evidencia que sea definitivo. En los años ochenta, la aprobación por parte de la Food and Drug Administration se basó en los estudios que demostraron que la administración por vía intravenosa de AAT aumentaba los valores pulmonares de la proteína y que la actividad antielastasa neutrofílica, medida en lavado broncoalveolar, aumentaba en los individuos que recibían el tratamiento³³.

La administración de AAT se ha relacionado con:

1. Disminución del número de agudizaciones y de su gravedad. Este efecto se ha descrito en estudios observacionales ya considerados clásicos, y se ha justificado sobre la base del restablecimiento del equilibrio proteasa-antiproteasa y el control de la inflamación³⁴⁻³⁶.

2. Enlentecimiento de la pérdida de función pulmonar. Este hecho se constató en 2 estudios observacionales que evaluaron la pérdida de FEV₁ en dos poblaciones no aleatorizadas, sino procedentes de 2 países (Alemania y Dinamarca). En Alemania, los pacientes recibieron tratamiento sustitutivo mientras que en Dinamarca no³⁷. El segundo estudio recoge a los individuos procedentes del registro americano³⁸. En ambos, la caída del FEV₁ durante el período de estudio era menor en los sujetos tratados. En el estudio del registro americano esta diferencia se observaba en la franja de FEV₁ entre 31-65% del predicho únicamente, y también se observaba una mortalidad menor entre los pacientes tratados.

3. Disminución de la pérdida de densidad pulmonar. En los últimos años, se ha trabajado en la evaluación de la progresión del enfisema mediante tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR). Con esta prueba de imagen, es posible medir diferentes parámetros de densidad pulmonar, aunque el que se ha demostrado como más útil y sensible es el llamado PD15. Recientemente, se han publicado los resultados del estudio EXACTLE (EXAcacerbations and CT scan as Lung Endpoints trial), que muestran que la progresión del enfisema se produce en todo el pulmón y el mayor efecto del tratamiento sustitutivo se observa en las áreas basales pulmonares, clásicamente las más afectadas por el déficit^{39,40}.

Actualmente, existen en España dos productos comercializados con esta indicación: Prolastina® (Talecris Biotherapeutics, distribuido en España por Laboratorios Crucell) y Trypsone® (Laboratorios Grifols). Ambos productos son equivalentes en cuanto a eficacia, y la AAT se presenta en forma de polvo liofilizado que se debe reconstituir inmediatamente antes de su infusión en condiciones de esterilidad, ya que su vida media activa es reducida. La proteína se extrae de plasma de donantes, siguiendo los máximos controles de seguridad de manera que hasta el momento no se ha informado de ningún caso de contaminación de ningún agente infeccioso conocido. Debido a las características mencionadas, se administra en perfusión endovenosa en el hospital. Su tolerancia es muy buena y presenta escasos y leves efectos secundarios (dolor en el punto de punción, cefalea...)⁴¹.

La ficha técnica recoge como posología recomendada 60 mg/kg/semana, aunque se ha extendido la utilización de pautas más espaciadas (en España la más corriente es 180 mg/kg/21 días o 120 mg/kg/14 días), sin que haya evidencia de que sea menos eficaz⁴².

El tratamiento sustitutivo con AAT exógena está indicado en los casos de déficit grave, con afectación funcional respiratoria o constancia de pérdida acelerada de función pulmonar (tabla 6).

La dosis que se debe administrar no se ajusta en función de los valores de AAT en sangre, sino del peso del individuo y no es necesario repetir periódicamente los valores ya que vienen determinados por el fenotipo del paciente que no se modificará.

El tratamiento sustitutivo no está indicado en los déficits intermedios (MZ, MS, etc.), en caso de hepatopatía ni tras el trasplante pulmonar. Aunque las guías no recomiendan su utilización en otras enfermedades relacionadas con el déficit (vasculitis, paniculitis, asma),

existen publicaciones de casos aislados que sugieren una mejoría clínica significativa tras su uso.

Con respecto al trasplante pulmonar y la cirugía de reducción de volumen, las indicaciones de trasplante son las mismas que para los pacientes con EPOC no deficitaria y su evolución postrasplante se asemeja a la de otros pacientes con enfisema^{43,44}.

Algunas publicaciones sugieren que la cirugía de reducción de volumen pulmonar podría tener en estos pacientes menos beneficios que en el resto de individuos con enfisema, quizás por la distribución anatómica de éste, aunque se trata de series pequeñas de casos, por lo que esta opción quirúrgica se reserva para casos muy seleccionados^{45,46}.

Situación del déficit de alfa-1-antitripsina en España

En España, existe un registro de pacientes con déficit de AAT desde 1993 dentro del Área IRTS y posteriormente Área EPOC de la SEPAR (www.redaat.es), que actualmente incluye a casi 400 pacientes con déficit grave. La recogida de datos sobre estos casos permitió, en los primeros años de funcionamiento, tomar conciencia de la importancia de esta afección en nuestro medio y colaborar en la distribución del tratamiento sustitutivo, en un tiempo en el que se produjeron problemas periódicos de suministro del producto. Posteriormente, se han establecido algunas líneas de investigación, tanto locales como internacionales, que se han centrado principalmente en: la validación de sistemas de diagnóstico de fácil acceso^{47,48}, detección de nuevas variantes⁴⁹ y estudio genéticos. Basándonos en los actuales datos del REDAAT, el perfil medio de los casos detectados en España es de un varón, en la edad media de la vida, con una función pulmonar muy alterada, que se manifiesta principalmente por disnea de esfuerzo. La mayoría de los casos detectados son casos índice, aunque se observa una ligera tendencia a detectar individuos con una función pulmonar menos deteriorada. Estos resultados son similares a los de otros registros europeos^{50,51}.

También existe una asociación de pacientes con déficit de AAT (www.alfa1.org), que reúne tanto a adultos con enfisema como a familias de niños con hepatopatía y que colabora con asociaciones similares en el ámbito nacional e internacional.

Bibliografía

- Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest.* 1963;15:132-40.
- Lomas DA, Mahadeva R. Alpha-1-antitrypsin polymerization and the serpinopathies: pathobiology and prospects for therapy. *J Clin Invest.* 2002;110:1585-90.
- Stockley RA. Biomarkers in COPD: time for a deep breath. *Thorax.* 2007;62:657-60.
- Janciauskiene S, Nita I, Subramaniam D, Li Q, Lanacaster JR, Matalon S. Alpha-1 antitrypsin inhibits the activity of the matriptasa catalytic domain in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008;39:631-7.
- Petrache I, Fijalkowska I, Medler TR, Skirball J, Cruz P, Zhen L, et al. Alpha-1-antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. *Am J Pathol.* 2006;169:1155-66.
- Knapstein S, Ide T, Schmidt MA, Heusipp G. Alpha-1-antitrypsin binds to and interferes with functionality of EspB from atypical and typical enteropathogenic *Escherichia coli* strains. *Infect Immun.* 2004;72:4344-50.
- Forney JR, Yang S, Healey MC. Antagonistic effect of human alpha-1-antitrypsin on excystation of *Cryptosporidium parvum* oocysts. *J Parasitol.* 1997;83:771-4.
- Cantin AM, Woods DE. Aerosolized prolactin suppresses bacterial proliferation in a model of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1130-5.
- Poveda E. Discovery of VIRIP- a natural HIV entry inhibitor. *AIDS Rev.* 2007;9:126.
- Congote LF. The C-terminal 26-residue peptide of serpin A1 is an inhibitor of HIV-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343:617-22.
- Janciauskiene S, Nita IM, Stevens T. Alpha-1-antitrypsin: old dog, new tricks. Alpha-1-antitrypsin exerts in vitro anti-inflammatory activity in human monocytes by elevating cAMP. *J Biol Chem.* 2007;282:8573-82.
- Mahadeva R, Atkinson C, Li Z, Stewart S, Janciauskiene S, Kelley DG, et al. Polymers of Z alpha-1-antitrypsin co-localize with neutrophils in emphysematous alveoli and are chemotactic in vivo. *Am J Pathol.* 2005;166:377-86.
- Perlmutter DH, Brodsky JL, Balisteri WF, Trapnell BC. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency associated liver disease: a meeting review. *Hepatology.* 2007;45:1313-23.
- Lindblad D, Blomenkamp K, Teckman J. Alpha-1-antitrypsin mutant Z protein content in individual hepatocytes correlates with cell death in a mouse model. *Hepatology.* 2007;46:1228-35.
- Dowd S, Rodgers G, Callen J. Effective treatment with alpha-1 inhibitor of chronic cutaneous vasculitis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:913-6.
- Smith K, Pittelkow M, Daniel W. Panniculitis associated with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Arch Dermatol.* 1987;123:1655-61.
- Miravittles M, Vila S, Torrella M, Balcells E, Rodríguez-Frías F, De la Roza C. Influence of deficient alpha-1-antitrypsin phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults. *Respir Med.* 2002;96:186-92.
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, y Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:645-59.
- Blanco I, De Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimates of the prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency Pi* S and Pi* Z alleles and the numbers at risk in Europe countries. *Eur Respir J.* 2006;27:77-84.
- Ferrarotti I, Bacchiesi J, Zorzetto C, Tinelli C, Corda L, Balbi B, et al. Prevalence and phenotype of subjects carrying rare variants in the Italian registry for alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Med Genet.* 2005;42:282-7.
- Blanco I, De Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Daniel D, Rodríguez-Menéndez C. Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes Pi S y Pi Z): prevalencia estimada y número de sujetos deficientes calculados para cada fenotipo. *Med Clin (Barc).* 2004;123:7761-5.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168: 818-900.
- Stoller JK. Clinical features and natural history of severe alpha-1-antitrypsin deficiency. Roger S. Mitchell lecture. *Chest.* 1997;111:1235-8s.
- Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jardí R, Rodríguez-Frías F, Luisetti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe AAT deficiency in Europe: a perspective. *Eur Respir J.* 2010. En prensa.
- Lee P, Gildea TR, Stoller JK. Emphysema in non smokers: alpha-1-antitrypsin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med.* 2002;69:928-9.
- Dawson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiological and health status characteristics in alpha-1-antitrypsin deficiency (Pi Z). *Chest.* 2002;122:1247-55.
- Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha-1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1172-8.
- Sveger T, Piitulainen E, Arborelius M. Lung function in adolescents with AATD. *Acta Paediatr.* 1994;83:1170-3.
- Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV1 among patients with severe hereditary ATAD type Pi Z. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1922-5.
- Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe AATD with special reference to non-index cases. *Thorax.* 1994;49:695-8.
- Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E. Clinical course and prognosis of never smokers with severe ATAD (Pi Z). *Thorax.* 2008;63:1091-5.
- Wood AM, Harrison RM, Semple S, Ayres JG, Stockley RA. Outdoor air pollution is associated with disease severity in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009;34:346-53.
- Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, Stephens L, Cristal RG. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *JAMA.* 1988;260:1259-64.
- Wencker M, Furchmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with iv alpha(1)-protease inhibitor. *Chest.* 2001;119:737-44.
- Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest.* 2000;118:1480-5.
- Stockley R, Bayley D, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1494-8.
- Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does alpha-1 antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary AAT deficiency? WATL alpha-1 study group. *Eur Respir J.* 1997;10:2260-3.
- The alpha-1-antitrypsin deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. *Am J Crit Care Med.* 1998;158:49-59.
- Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E. A randomised study of augmentation therapy in alpha-1-antitrypsin deficiency: exploring the role of CT densitometry. *Respir Res.* 2009;10:75.
- Parr D, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley R. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Res.* 2009;10:75.
- Tirado-Conde G, Lara B, Miravittles M. Augmentation therapy for emphysema due to alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2008;2:13-21.
- Soy D, De la Roza C, Lara B, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax.* 2006;61:1059-64.

43. Ferrer J, Rodríguez E, Román A, Bravo C, Roldan J, Hermosilla E, et al. Factors related to postoperative mortality in lung transplantation for emphysema. *Transplant Proc.* 2007;39:3317-22.
44. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan T, et al. Pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:745-55.
45. Cassina PC, Teschler H, Konietzko N, Theergarten D, Stamatis G. Two years results after lung volume reduction surgery in alpha-1-antitrypsin versus smoker's emphysema. *Eur Respir J.* 1998;12:1028-32.
46. Donahue JM, Cassivi SD. Lung volume reduction surgery for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency emphysema. *Thorac Sur Clin.* 2009;19:201-8.
47. De la Roza C, Lara B, Vilà S, Miravittles M. Déficit de alfa-1-antitripsina. Situación en España y desarrollo de un programa de detección de casos. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:290-8.
48. De la Roza C, Rodríguez-Frías F, Lara B, Vidal R, Jardí R, Miravittles M. Results of a case-detection programme for alpha-1 antitrypsin deficiency in COPD patients. *Eur Respir J.* 2005;26:616-22.
49. Miravittles M, Vilà S, Jardí R, De la Roza C, Rodríguez-Frías F, Vidal R. Emphysema due to alpha-1 antitrypsin deficiency: a familial study of the Ybarcelona variant. *Chest.* 2003;124:404-6.
50. Lara B, De la Roza C, Vilà S, Vidal R, Miravittles M. Development and results of the Spanish registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obst Pulm Dis.* 2007;2:393-8.
51. Stockley RA, Luisetti M, Miravittles M, Piitulainen E, Fernandez P, and on behalf of the Alpha One International Registry (AIR) group. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. *Eur Respir J.* 2007;29:582-6.

REVIEW

Open Access

Efficacy of alpha1-antitrypsin augmentation therapy in conditions other than pulmonary emphysema

Ignacio Blanco^{1*}, Beatriz Lara² and Frederick de Serres³

Abstract

Up to now alpha 1-antitrypsin (AAT) augmentation therapy has been approved only for commercial use in selected adults with severe AAT deficiency-related pulmonary emphysema (i.e. Pi*ZZ genotypes as well as combinations of Z, rare and null alleles expressing AAT serum concentrations <11 μmol/L). However, the compassionate use of augmentation therapy in recent years has proven outstanding efficacy in small cohorts of patients suffering from uncommon AAT deficiency-related diseases other than pulmonary emphysema, such as fibromyalgia, systemic vasculitis, relapsing panniculitis and bronchial asthma. Moreover, a series of preclinical studies provide evidence of the efficacy of AAT augmentation therapy in several infectious diseases, diabetes mellitus and organ transplant rejection. These facts have generated an expanding number of medical applications and patents with claims for other indications of AAT besides pulmonary emphysema. The aim of the present study is to compile and analyze both clinical and histological features of the aforementioned published case studies and reports where AAT augmentation therapy was used for conditions other than pulmonary emphysema. Particularly, our research refers to ten case reports and two clinical trials on AAT augmentation therapy in patients with both AAT deficiency and, at least, one of the following diseases: fibromyalgia, vasculitis, panniculitis and bronchial asthma. In all the cases, AAT was successfully applied whereas previous maximal conventional therapies had failed. In conclusion, laboratory studies in animals and humans as well as larger clinical trials should be, thus, performed in order to determine both the strong clinical efficacy and security of AAT in the treatment of conditions other than pulmonary emphysema.

Introduction

Alpha1-antitrypsin (AAT) deficiency is an autosomal, codominant genetic disorder, characterized by the polymerization of abnormal, misfolded proteins in the rough endoplasmic reticulum of hepatocytes and, secondarily, a decreased concentration and activity of AAT in blood and tissues. Although several degrees of AAT deficiency are quite common worldwide, severe deficiency (i.e. AAT serum levels below 11 μmol or 50 mg/dL) represents a rare condition affecting 1 per 2,000-5,000 Caucasian individuals of Western European origin, with about a quarter or half of them developing clinically significant diseases [1,2].

Human alpha-1 antitrypsin (AAT), also called alpha-1 proteinase inhibitor (PI), and SERPINA1 (Serine Protease Inhibitor, clade A, member 1), is a 394-amino acid, circulating glycoprotein with a molecular weight of 52-kDa. AAT is medium sized and globular in shape (6.7 × 3.2 nm), water soluble and diffusible into different tissues, with an average of 4-5 day life span in circulating blood. AAT is mainly secreted by hepatocytes (~80%) and, to a minor extent, by monocytes, pancreatic islets, lung alveolar cells and colonic enterocytes, reaching high mean concentrations in plasma (1-2 g/L). Eighty percent of plasmatic protein diffuses into different body tissues and approximately 10% reaches most biological fluids [3].

Extensive data show that the major function of AAT is the inhibition of over-expressed neutrophil elastase and other serine proteinases (i.e. proteinase-3, myeloperoxidase and cathepsin G from neutrophils, trypsin and

* Correspondence: ignablanco@yahoo.com

¹Biomedical Research Office (OIB-FICYT), Rosal, 7. 33009 Oviedo. Principality of Asturias, Spain

Full list of author information is available at the end of the article

chymase from mast cells, etc.) in order to maintain the physiological proteinase-antiproteinase balance [4-34]. Moreover, an increasing number of new inhibitory and non-inhibitory properties conferring to AAT outstanding anti-inflammatory, immunomodulatory and antimicrobial attributes have been discovered in later years, together with the fact that AAT activity is not only limited to lungs but also to most body tissues [35-38].

AAT gene has two alleles. Normal alleles are called M; thus, normal individuals have genotype MM. The most common severe deficiency allele is called Z (Glu342Lys); in clinical practice over 95% of severely deficiency patients have genotype ZZ (expressing 10-20% of serum AAT). The remaining 5% belongs to patients with genotype SZ and about 30 rare deficiency and null phenotypes, expressing 0-30% AAT serum levels. Most common diseases related to severe AAT-deficiency are pulmonary emphysema (found in around 3% of adults with COPD), liver cirrhosis (2.5% of children and 10-20% of PI*Z adult homozygotes), systemic vasculitis (7%) and relapsing panniculitis (0.1%) [3,39,40].

In 1987 the Food and Drug Administration (FDA) published the first guidelines on augmentation therapy with intravenous infusions of purified AAT obtained from human serum of adults suffering from moderate pulmonary emphysema (FEV1 30-65%) and severe AAT deficiency (i.e. PI*ZZ genotypes and combinations of Z, rare and null alleles expressing AAT serum concentrations < 11 μ mol or 50 mg/dL) [41]. Taking into account scientific evidence and knowledge, the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the American College of Chest Physicians and the American Association for Respiratory Care recommend augmentation therapy for selected patients with lung emphysema. Augmentation therapy not only has been approved in the US but also in Germany, Canada, Italy, Spain, Austria, Ukraine, Argentina and Brazil, with similar criteria of use [3,42-52].

In the last years, preclinical studies in cells, animal models and small cohorts of humans provided initial evidence for the efficacy of AAT in several infectious diseases, diabetes mellitus, organ transplant rejection and other possible inflammatory diseases [38,53-60]. As a consequence, the number of medical applications and patents for other indications of AAT other than pulmonary emphysema is increasing <http://www.omnibio-pharma.com/development>. In this context, clinical observations describing the remarkable (even impressive) efficacy of the augmentation therapy in AAT deficiency patients with fibromyalgia, systemic vasculitis, panniculitis and bronchial asthma have also been reported [61-70]. According to Jenicek's statement on clinical case reporting, these observations should be taken into account: *"Although a case report has the weakest level of Evidence Based Medicine, sometimes an unusual case may become*

an "index case", and it may lead to the formulation of new hypothesis on diagnostic and therapeutic options" [71]. The aim of the present manuscript is to compile published case reports and small trials where augmentation therapy was provided, on a compassionate basis, to humans with disorders other than pulmonary emphysema and to discuss their results in the light of current knowledge on AAT deficiency-related disorders.

Methods

Firstly, a research on the MEDLINE database (1966-2010) was made using the generic terms: "alpha-1 antitrypsin", "alpha-1-proteinase inhibitor" and "alpha-1 antitrypsin deficiency" and combining them with one of the following key concepts: "augmentation therapy", "replacement therapy", "treatment". Afterwards, a more specific search was carried out adding to the previous terms one of the following terms: "infectious diseases", "inflammatory diseases", "associated diseases", ("NOT emphysema"), "fibromyalgia", "human immunodeficiency virus", "HIV", "panniculitis", "vasculitis", "bronchial asthma", "graft rejection", "diabetes", "influenza", "tuberculosis" and "anthrax". We also consulted EMBASE Excerpta Medica, SciVerse Scopus and the Cochrane Library databases in order to search for abstracts of similar types of papers, as well as bibliographic references of previously retrieved articles, authors' databases and reviews from several experts on this topic.

Only reports related to human beings were selected. Studies on augmentation therapy for pulmonary emphysema have not been included in the present analysis, considering this topic to be out of the scope of the present manuscript.

Results

Ten case reports [61-68] and two clinical trials [69,70] have been found on intravenous AAT augmentation therapy in 12 patients with both AAT deficiency and one of the following diseases: vasculitis, panniculitis, fibromyalgia and bronchial asthma. Ten of these 12 treated patients had genotype PI*ZZ [61-68] and the remaining 2, PI*MZ.[69,70].

1. Vasculitis

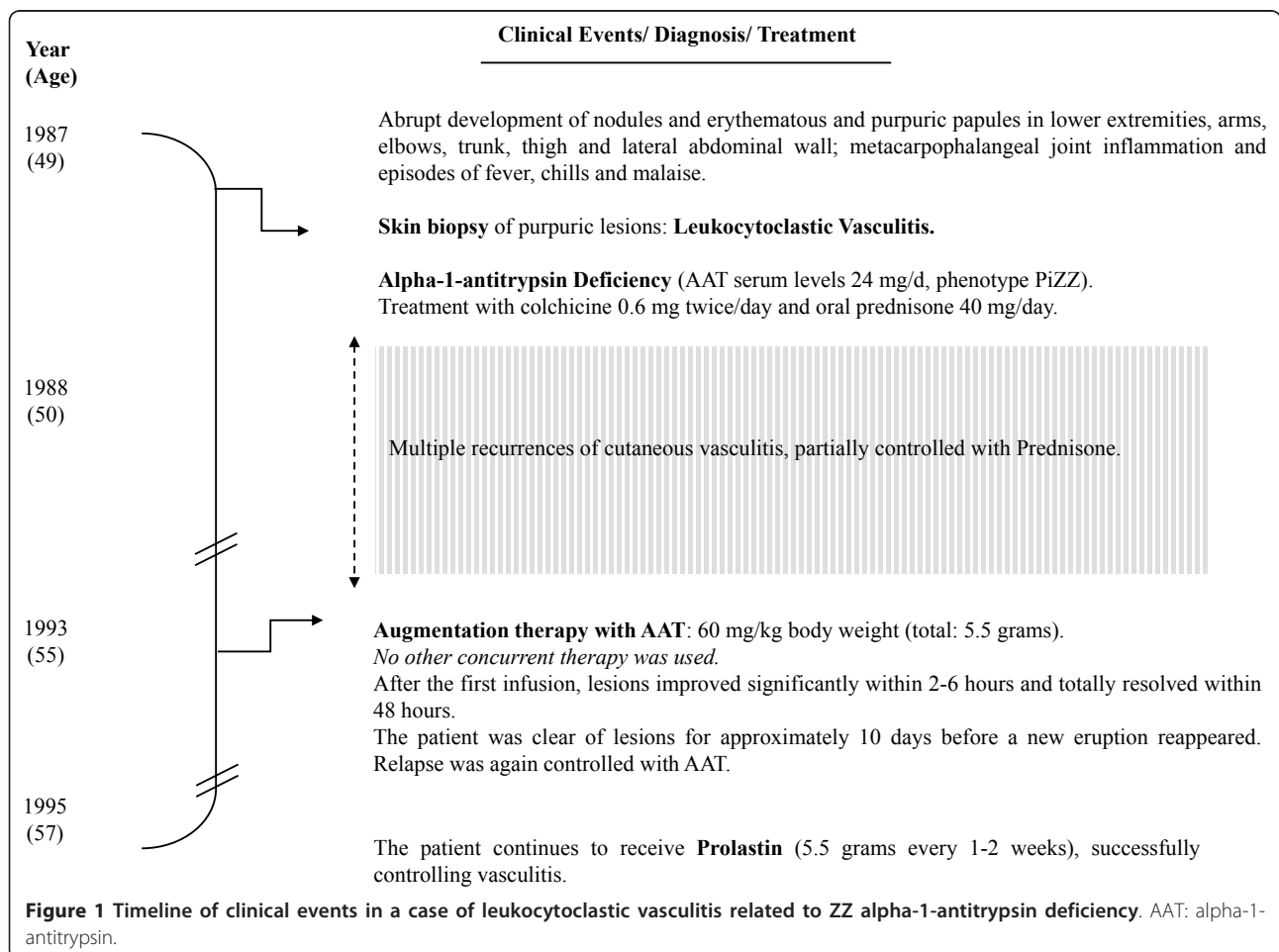
In 1995 Dowd et al (University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky) reported a case of to "a 49-year-old man, with a PI*ZZ genotype and AAT serum of 24 mg/d, suffering from extensive cutaneous leukocytoclastic vasculitis, with multiple recurrences partially controlled with colchicine, prednisone, plasma infusions and plasma-exchange therapy" [61]. Authors describe the occurrence of repetitive outbreaks of fever, chills, purpuric papules and nodules in lower extremities, arms, face, trunk, hands and the lateral abdominal

wall, provoking large vitiligo areas in elbows, knees, dorsal hand and pretibial surfaces. A biopsy skin sample showed alterations related to leukocytoclastic vasculitis (i.e. inflammatory involvement of medium and small vessels, red blood cell extravasations, edema and clear neutrophilic invasion with leukocytoclasia (disrupted neutrophils). The results of a complete blood cell count, serum multiphasic analysis and urinalysis were normal. Studies with normal or negative findings included assays for antinuclear antibody, antibodies to extractable nuclear antigen, antinuclear DNA, complement levels and hepatitis B surface antigen. The chest roentgenogram was within normal limits as well as pulmonary function tests. Five years later, the patient displayed a “dramatic response after 1 dose of Prolastin® (60/mg/Kg), with improvement <6 hrs, and total resolution <48 hrs” and “good control with long-term augmentation therapy (60/mg/Kg)/1-2 weeks” (Figure 1).

2. Panniculitis

From 1987 to 2010 seven cases of AAT deficiency-related refractory relapsing panniculitis, treated with

AAT as the last resource, were published [62-67]. The two first cases were reported by clinicians in the Mayo Clinic, Rochester, Minn, in 1987 [62]. Ten years later, 2 other cases were reported by the Northwestern University Medical School of Chicago [63,64], and, from 2002, 3 new cases (1 each from the UK [65], Norway [66] and Germany [67]) were reported by several European authors. All these 7 patients were females with genotypes PI*ZZ. Their mean AAT serum concentrations were 29 mg/dL (range: 20-46), and their mean age 44 years (range: 21-65). In all the cases sequential infusions of AAT were applied after the repetitive failure of conventional therapies [i.e. antibiotics (doxycycline, minocycline, cloxacillin and nafcilina), dapsone, systemic corticosteroids, ciclofosfamida, chloroquine, nitrogen mustard, plasma infusions, plasmapheresis, etceteras]. As a whole, skin samples showed a high expression of cell components, being neutrophil invasion the most relevant finding. They also disclosed the variable presence of scattered monocytes, lymphocytes and macrophages, areas of tissue destruction, fibroblasts and fibrosis, inflammation and rupture of fibrous septa



between fat lobules, liquefactive necrosis, elastin breakdown, scars, fistulas and ulcers. In the only case where Z polymers were investigated, they were demonstrated to appear both in active lesions and surrounding non-inflamed tissues [67]. The response to AAT infusions

was uniformly positive in all the cases, being described in some reports as “dramatic”, “very-high and rapid”, “life-saving”, etc. (Figure 2).

In the same context, the results of two liver transplants in PI*ZZ patients with end-stage liver cirrhosis

Author, Year [reference] Source	Sex (years) Genotype (AAT serum in mg/dL)	Clinical data	Effect of augmentation therapy
Smith et al, 1987 [62] Rochester, US	Case 1. F (65). ZZ (40)	Extensive ulcerative relapsing panniculitis requiring hospitalization	After the failure of Indomethacin, Prednisone, Azathioprine, Ketoconazole and Dapsone, a single infusion of AAT (60 mg/Kg/week) was applied in 2 severe recurrences, with significant clinical efficacy.
Smith et al, 1987 [62] Rochester, US	Case 2. F (36). ZZ (20)	Extensive ulcerative relapsing panniculitis requiring hospitalization	After the failure of Prednisone and Dapsone, 7 weekly infusions of AAT were successfully applied together with Dapsone and Prednisone.
Furey et al. 1996 [63] Chicago, US.	Case 3. F (62). ZZ. (24)	Extensive ulcerative relapsing panniculitis with massive edema (in legs, thighs and abdomen) requiring hospitalization	A single infusion of AAT (60 mg/ Kg) was provided. The response was dramatic. Within 24 hours, the patient could walk; and after 3 weekly infusions, both massive edema and panniculitis were resolved.
O’Riordan et al, 1997 [64] Chicago, US	Case 4. F (62). ZZ (23)	Severe ulcerative relapsing panniculitis	Panniculitis was completely resolved with 3 weekly doses of IV AAT (60/mg/Kg). Skin lesions recurred 6 months later but were resolved with 2 additional infusions, once levels of AAT were over 50 mg/dL.
Chowdhury et al 2002 [65] Cardiff, UK.	Case 5. F (33). ZZ (46)	Rapidly progressive panniculitis, septic shock and multiple life-threatening complications	Augmentation therapy was life-saving. Prolastin® quickly reduced inflammation within 24 hours. Since then, the patient has been feeling well, inflammation-free, under a treatment of 6 g/ week of Prolastin®.
Kjus T et al, 2003 [66]. Oslo, Norway	Case 6. F (21). ZZ (30)	Ulcerated chronic relapsing panniculitis.	After the failure of dapsone and doxycycline, the patient was successfully treated with i.v. infusions of Prolastin® (60/mg/Kg) once a week. “All lessons resolved within 2 days; reappeared after 4 weeks, and again disappeared 1-2 days after Prolastin®. At present, well controlled with infusions every 4th week”
Gross B [67]. 2009. Frankfurt, Germany.	Case 7. F (31). ZZ (22)	Ulcerated relapsing panniculitis. <i>Z-type AAT polymers were found in skin, supporting the hypothesis of the pro-inflammatory role of polymers.</i>	The long-term use of intravenous AAT augmentation therapy (Prolastin®) during 3 years reduced both the frequency and severity of panniculitis.

Figure 2 Demographic and clinical data of 7 patients with relapsing panniculitis associated to ZZ alpha-1-antitrypsin deficiency treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. F: female. AAT: alpha-1-antitrypsin.

and AAT deficiency-related panniculitis will be summarized. In both cases, a rapid and steady control of panniculitis was observed after the replacement of each damaged liver by a new efficient organ, restoring AAT serum levels back to normal. The first case was reported in 1997 by O'Riordan et al. (Northwestern University Medical School, Chicago, IL, USA) [64]. Authors observed evolution in "a 53-year old man...ZZ (AAT: 17 mg/100 ml)...with end-stage liver cirrhosis and relapsing panniculitis... [who] received a liver transplant. His new phenotype was PI*MM... and serum AAT of 153 mg/dL. One month after...a complete resolution of the skin lesions" was noticed.

The second case was reported by Fernandez-Torre et al. from the Hospital Juan Canalejo, La Coruña, Spain, in 2009 [72]. On the contrary, authors noticed alterations in "A 56-year-old MM patient [who] acquired a ZZ phenotype after a liver transplant for alcoholic liver cirrhosis. Subsequently, he developed cirrhosis and panniculitis. Liver transplantation was again performed, with complete resolution of the skin lesions and restoration of AAT serum levels (from 28 to 270 mg/dl)...11 months later he remains asymptomatic".

In the same context, de Oliveira et al. (São Paulo, Brazil) published in 2004 the case of a 23-year-old patient with extensive, ulcerative relapsing panniculitis, and AAT serum levels of 22 mg/dL and phenotype ZZ [73]. The patient was treated with 16 sessions of plasma exchange therapy, with cutaneous lesions clinically controlled after five sessions. AAT increased to 60 mg/dL after the first session, slowly decreasing to initial levels in approximately 15 days until the next plasma infusion (when AAT levels increased again and, thus, relapses were promptly controlled). This case shows many similarities with the first report on the use of plasma exchange therapy in panniculitis, made in 1986 by Viraben et al. [74], who used fresh plasma every other day for 2 weeks, with dramatic effectiveness. Both authors consider plasma exchange as an effective therapeutic alternative for unresponsive patients to conventional treatments, thus highlighting the necessity of further studies with a larger number of individuals.

3. Fibromyalgia

Up to date three cases have been reported by Blanco et al. (Hospital Valle del Nalón, Principality of Asturias, Spain) [68,69].

Cases 1 and 2 were reported in 2004 [68]. In the early nineties two PI*ZZ Spanish sisters with severe fibromyalgia started AAT replacement therapy. During the next 3 and 5 years, respectively, they both experienced a rapid, progressive and constant control of fibromyalgia symptoms. However, a commercial shortage of AAT by

1998 led to the annual interruption of infusions for 4-6 consecutive months during 5 years. As a result, fibromyalgia symptoms recurred during infusion interruption and disappeared completely whenever infusions were resumed. Currently, both patients are regularly treated with Prolastin[®], and do not have fibromyalgia symptoms anymore (Figure 3).

Case 3 was reported in 2010 [69]. In 2004 a patient with both AAT deficiency (MZ) and severe fibromyalgia/CFS (Chronic Fatigue Syndrome) participated in a trial with AAT-intravenous augmentation therapy after the failure of conventional therapies. Since then, the patient has experienced a very good clinical response (Figure 4).

At present, the 3 patients continue to be under long-term AAT augmentation therapy with successful results.

4. Bronchial asthma

In 2008, Blanco I, et al. (Hospital Valle del Nalón, Asturias, Spain) reported the case of a Caucasian 27-year old woman, working as a cleaner, who started to suffer from recurrent dyspnoea, wheezing, cough and chest tightness [70]. A totally reversible and variable spirometric airflow limitation was evidenced, and she was diagnosed with bronchial asthma (Figure 5). In the following years, she was also diagnosed with nasal polyps as well as Aspirin-Sensitive Asthma (ASA). Isoelectric-focusing and nephelometry showed that the patient had a deficient phenotype MZ with intermediate low AAT serum concentrations. On the other hand, PCR genotyping sequenced exons II-V of the AAT gene, diagnosing a genotype M₃Z. The results of several studies to rule out other conditions, mimicking or worsening bronchial asthma, were either normal or negative except for immune hyperthyroidism. The patient was firstly treated with Carbimazole and later with radioisotope therapy (causing iatrogenic hypothyroidism but easily managed with Levothyroxine). However, asthma persisted with frequent at night symptoms, daily attacks of dyspnoea and limited physical exertion. As pulmonary function significantly worsened due to asthma attacks, the patient had to use frequently the emergency medical services and even was admitted to hospital in several occasions. She was prescribed long-term prednisone tablets (15-30 mg/day). However, asthma continued to be out of control and bronchial obstruction, permanent. Moreover, significant side effects of glucocorticoid drugs appeared in the following months. As a consequence, the patient experienced severe limitation of her physical capacity which negatively affected her mental state and social and personal life. The results of a computerized axial tomography of the chest to rule out pulmonary emphysema and other intercurrent complications were within normal limits. Due to the unfavourable clinical

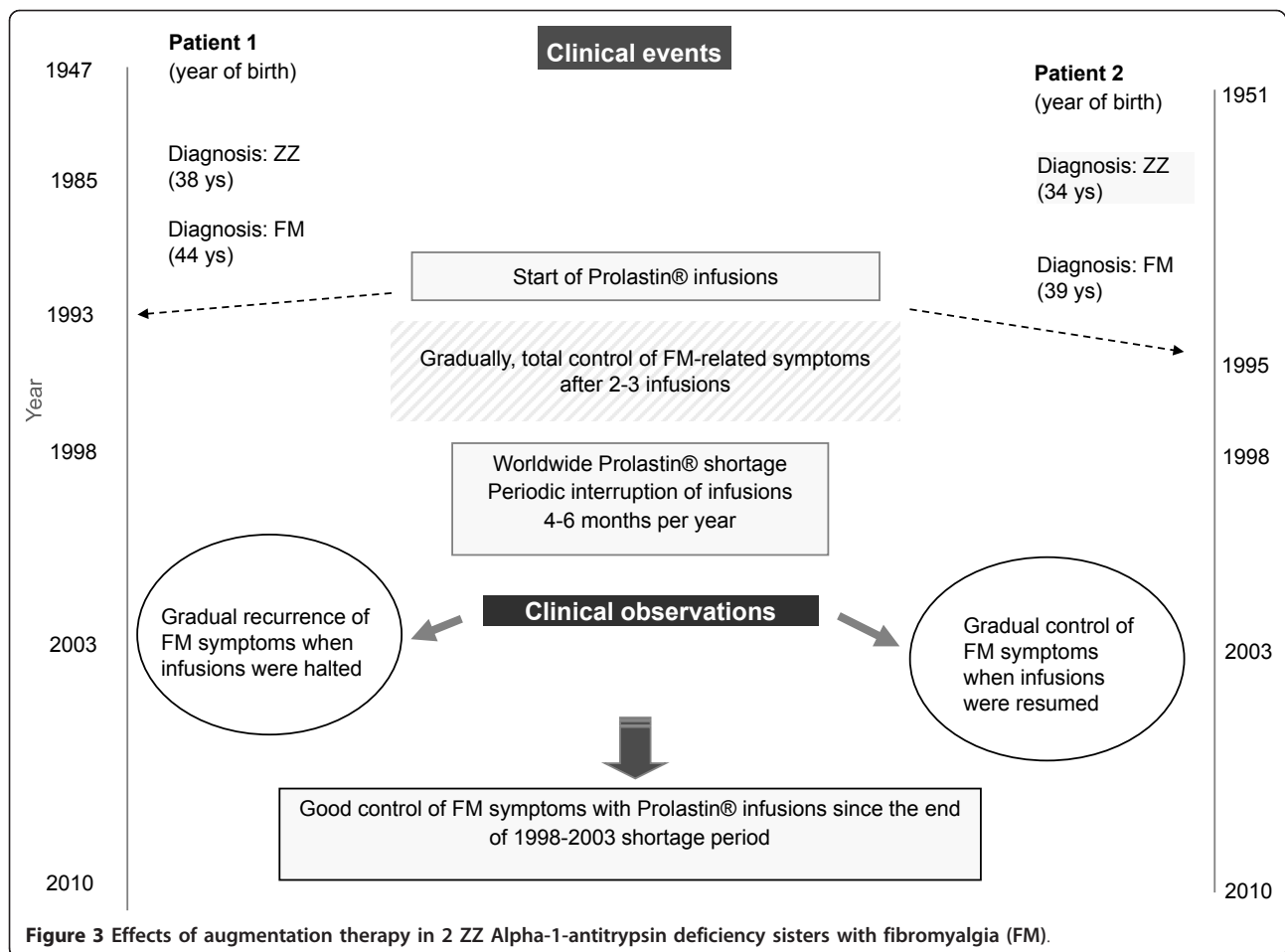


Figure 3 Effects of augmentation therapy in 2 ZZ Alpha-1-antitrypsin deficiency sisters with fibromyalgia (FM).

evolution of the patient, doctors tried a therapeutic trial with AAT augmentation therapy (60 mg/Kg/week dose for the first two weeks and 120 mg/biweekly for 7 months). As the results of the trial were significantly favourable, the treatment continued. The continuous administration of AAT infusions stopped the decline in lung function. In 1991-1994 (period 1) her FEV1 (expressed by mean and standard deviation) was equivalent to 69% (17); in 1995-2003 (period 2) it declined to 43% (5.14); and from 2004, once the AAT augmentation therapy started, to 2007 (period 3), it rose up to 52% (3.75). Statistical significance was found between period 1 and period 2 ($p = 0.000$), period 1 and period 3 ($p = 0.000$), and period 2 and period 3 ($p = 0.001$). As expected, the augmentation therapy increased the AAT serum levels of the patient, measured by nephelometry and expressed in mg/dL, from basal values of 0.78 (0.04) to 1.08 (0.10) pre-infusions and 2.61 (0.34) post-infusions. Moreover, AAT augmentation therapy significantly reduced the number of emergency visits and hospital admissions (22 emergency visits in 2001-2003 vs. 8 in 2004-2007; and 4 hospital admissions in

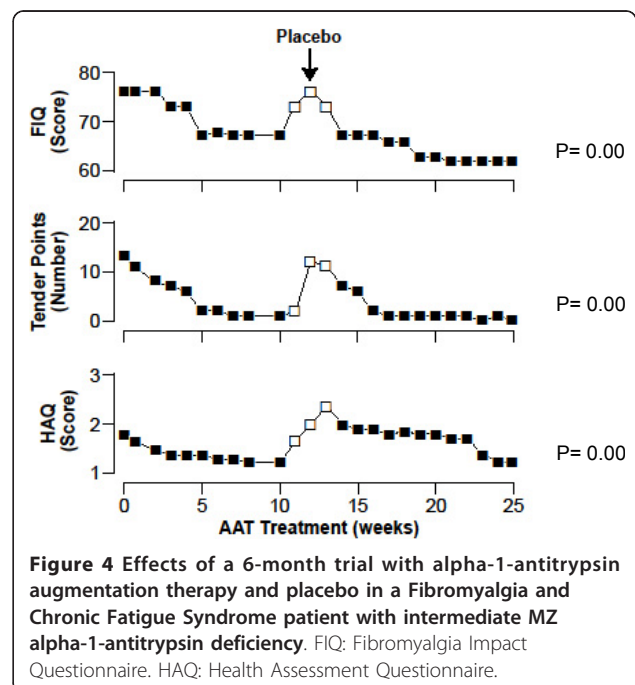


Figure 4 Effects of a 6-month trial with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy and placebo in a Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome patient with intermediate MZ alpha-1-antitrypsin deficiency. FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire. HAQ: Health Assessment Questionnaire.

Year	Age	Diagnosis	Comorbidities & Events	Treatment							Asthma Attack Related		
				Long + Short-acting β_2 Agonists	Inhaled Corticosteroids	Montelukast	Oral theophylline	Oral prednisone (daily)	L-thyroxine	AAT infusion	Emergency Service Attention	Hospital Admission	
1989	27	Moderate persistent asthma		+	+ ^a							–	–
1993	31	Nasal polyps Aspirin-sensitive asthma (ASA)	Accelerated FEV1 declination	+	+ ^b	+	+					1	–
1999	37		Hyperthyroidism (radioisotope therapy) Resection of nasal polyps	+	+ ^b	+	+	+				3	1
2000	38		Yatrogenic hypothyroidism	+	+ ^b	+	+			+		5	2
2001	39		Steroid-induced Cushing's syndrome with osteoporosis development	+	+ ^b	+	+	+		+		6	–
2002	40	MZ-AAT deficiency		+	+ ^b	+	+	+		+		8	2
2003	41			+	+ ^b	+	+	+		+		8	2
2004	42		Daily oral prednisone removed Steroid-induced osteoporosis and Cushing's syndrome improvement	+	+ ^b	+	+			+		3	–
2005	43		Progressive improvement of quality of life Lung function declination stopped	+	+ ^b	+				+		2	–
2006	44		Decreased emergency service attentions and hospital admissions	+	+ ^b	+				+		1	–
2007	45			+	+ ^b	+				+		2	1 ^c

^a Medium dose
^b High dose
^c Pneumonia

Figure 5 Chronology of clinical events in an MZ-AAT patient with severe persistent asthma. AAT: Alpha1-antitrypsin. FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second.

2002-2003 vs. 1 in 2004-2007). The need for prednisone was also reduced shortly after the beginning of the augmentation therapy, facilitating the elimination of chronic corticoid side effects and progressively reducing the high score of Asthma Quality of Life (AQL) in 2003 from 10 to 3 points in 2007 (Figure 6).

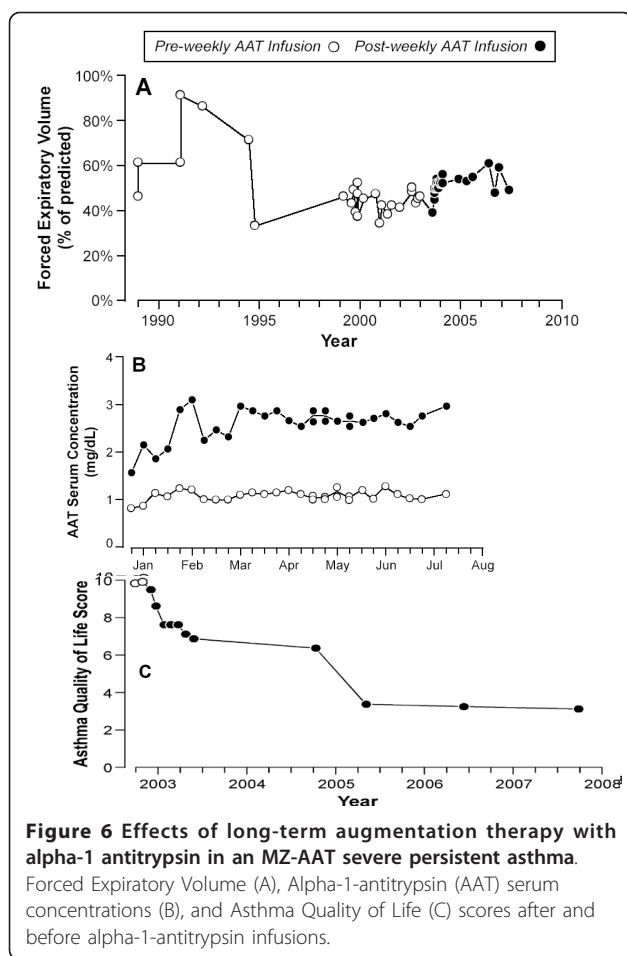
Conclusions

AAT deficiency is a congenital disorder with a remarkable variability in its clinical presentation [3]: some subjects can develop liver cirrhosis and others pulmonary emphysema; to a minor extent, they can also develop panniculitis, vasculitis, bronchial asthma or fibromyalgia; and more than one third of the remaining carriers can stay symptomless their entire life.

The 12 subjects mentioned in the present paper suffered from less common AAT deficiency-related diseases (i.e. leukocytoclastic vasculitis; relapsing panniculitis, fibromyalgia, and refractory asthma). All these patients

have in common AAT deficiency genotypes (10 ZZ, 2 MZ). Also they all experienced a positive response to intravenous AAT augmentation therapy, applied on a compassionate basis as the last resource after the repetitive failure of conventional therapies and the extremely difficult clinical control of AAT deficiency-related diseases (life-threatening in some cases).

The skin samples of the patient with leukocytoclastic vasculitis related to ZZ AAT deficiency showed acute and chronic inflammation. Neither anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) nor anti-neutrophil enzyme proteinase 3 (PR3-ANCA) antibodies were analyzed. Although the pathophysiological mechanisms of vasculitis have not been determined yet, they seem to be related to inflammatory mechanisms mediated by neutrophil invasion of the small and medium vessels. The excess of proteinase-3, not neutralized by AAT, could also play an important role in AAT deficiency subjects with antineutrophilic cytoplasmic antibody C-ANCA



positive vasculitis. Since AAT is a major inhibitor of PR3, the PR3-AAT imbalance in AAT deficiency-related vasculitis could lead to increased circulating levels of PR3 and trigger the synthesis of PR3-ANCA antibodies [39]. AAT deficiency-related vasculitis would be, therefore, restricted to PR3-ANCA-positive cases and not to less common occurrences of MPO-positive or ANCA-negative cases. On the other hand, patients with both vasculitis and AAT deficiency have been reported to have a reduced ability to bind PR3 released by neutrophils previously activated, thus promoting PR3-mediated proteolytic vessel damage. Actually, several findings show that the disease course of Wegener's granulomatosis (WG) is more severe when it is related to AAT deficiency than when it is not. This supports the hypothesis that AAT deficiency could trigger vasculitis by means of PR3-ANCA autoimmunity [40]. The role of circulating Z polymers, attacking the endothelial walls of blood vessels and promoting vasculitic responses, has not been determined yet nor whether all patients with manifestations of vasculitis and severe AAT deficiency could benefit from AAT augmentation therapy. However, the

administration of this glycoprotein seems to be logical for selected cases of AAT deficiency-related refractory vasculitis.

The pathophysiological mechanisms of panniculitis in AAT deficiency subjects have not been determined yet. As some hypotheses suggest an inflammatory process mediated by neutrophils invading the subcutaneous fat layer, the most logical mechanism seems to be the unopposed anti-inflammatory proteolytic damage by neutrophil-serine proteinases in the context of deficient serum levels of AAT [39]. In one of the aforementioned cases of the present study, Z polymers were found in both active lesions and surrounding non-inflamed tissues, suggesting a potential pro-inflammatory role of polymers in the development of panniculitis. The histological features of panniculitis, especially neutrophil invasion, could explain the rapid clinical resolution of inflammation with AAT augmentation therapy. Therefore, its application should be tried in cases which fail to respond to conventional therapeutic approaches.

Fibromyalgia syndrome is characterized by the central amplification of sensory impulses (central sensitization) causing autonomic, hormonal, immune and cytokine interactions and perturbations. Fibromyalgia can result from the disordered expression of inflammatory substances, amplified by genetic factors. Recent evidence indicates that fibromyalgia can be added to the list of AAT deficiency-related diseases. Main evidence elements include: **(I)** The short and long-term repetitive positive response to AAT augmentation therapy showed by the three aforementioned patients with both AAT deficiency and fibromyalgia [68,69]. **(II)** An epidemiological study showing a twofold higher frequency of PI*Z allele in fibromyalgia patients than in general population (4% vs. 2%), with a calculated prevalence of MZ, SZ and ZZ deficiency genotypes being 2-4 times higher in fibromyalgia patients than in general population [75]. Therefore, AAT deficiency should be considered as a predisposing factor for the development of early and severe onset of fibromyalgia in a subgroup of patients with AAT serum levels lower than normal (7% MZ, 0.5% SZ and 0.2% ZZ). **(III)** A case-control study showing plasma levels of MCP-1, VEGF and TNF-alpha significantly lower in AAT deficiency subjects with fibromyalgia than in controls [76]. **(IV)** A blinded immunohistochemical study of skin biopsies performed in 112 subjects (63 fibromyalgia vs. 49 controls) with AAT normal and deficient genotypes. The results showed a significantly increased number of mast cells in the dermis of fibromyalgia patients, with a proportion fibromyalgia/controls of about 5:1 cells per microscopic high power field ($p = 0.000$) [77]. Mastocytes positively stained with tryptase, AAT and PAR-2 antibodies as well as with a

kit receptor marker (CD117) and a cell activation marker (CD63), showing that about 50-80% of these mastocytes were activated. Remarkably, the skin samples of the 3 patients under long-term AAT augmentation therapy did not show any clinical fibromyalgia manifestations but also an increased number of dermal mast cells. Therefore, exogenous AAT could serve as a mast cell stabiliser and, as demonstrated in some laboratory studies, as a neutraliser of certain mast cells mediators (i.e. histamine and serine proteinases, such as tryptase and chymase) [17-19]. AAT augmentation therapy should be considered to treat selected cases of AAT deficiency-related refractory fibromyalgia not responding to conventional therapeutic measures, and larger trials are needed to determine the strong clinical efficacy of AAT in fibromyalgia patients.

Histological samples from airways were not collected in the case of the patient with bronchial asthma. However, it is worth noting that severe asthma is considered as an inflammatory airway disease related to sub-acute and chronic inflammation maintained by eosinophils, mastocytes, dendritic, epithelial and endothelial cells, basophiles, T lymphocytes, macrophages and neutrophils. Therefore, AAT could also play a determining anti-inflammatory role in counteracting the effects of released oxidants, cytokines, proteinases and other inflammation mediators. Precisely, the imbalance between elastase and AAT in asthmatic subjects has been already described as well as the relation of airway inflammation to abnormal high levels of active elastase, detected in patients' samples of induced sputum [78]. Neutrophil elastase has not only proteolytic properties but also acts as a powerful secretagogue. Particularly, recent evidence indicates the persistence of neutrophilic and eosinophilic inflammation in patients' airways with severe asthma, and the activation by neutrophil proteinases (i.e. elastase, cathepsin G and proteinase-3) of peripheral blood leukocytes in order to produce superoxide and proinflammatory cytokines, which can further aggravate airway inflammation [79]. On the other hand, it is worth mentioning that the airway smooth muscle (ASM) not only has contractile properties but also is involved in the pathogenesis of asthma, producing inflammatory mediators. Human neutrophil elastase is a mitogen which activates ASM cells through extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway [80]. Other interesting study shows that the allergic stimulation of airways provokes the release of elastase, tissue kallikrein (TK) and reactive oxygen species (ROS), reducing AAT activity and contributing to airway hyper-reactivity (AHR) [81]. Moreover, the bronchoconstriction caused by elastase, high-molecular-weight kininogen and ROS and AHR induced by both ROS and antigen was stopped thanks to the application of 10 mg of recombinant AAT, suggesting the key role of AAT in regulating

airway responsiveness [82]. In conclusion, the positive effects of AAT augmentation therapy observed in this case support the hypothesis of a proteinase-antiproteinase imbalance in the pathogenesis of asthma, reaffirming the need for further studies on the mechanisms of this bronchial disease and the efficacy of AAT augmentation therapy in selected AAT deficiency subjects with refractory asthma.

In summary, all these 12 cases should promote further laboratory studies in animals and humans as well as larger clinical trials in order to determine the strong efficacy of AAT augmentation therapy in diseases other than pulmonary emphysema, especially as a powerful anti-inflammatory agent in processes such as fibromyalgia, vasculitis, panniculitis and bronchial asthma.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the expert editorial assistance of Ms Jimena Blanco Fueyo (BA, MA *Université de Genève*, Switzerland; Pg. D. *United Nations Institute for Training and Research*).

The authors are also indebted to Ms Sue Edelstein for her invaluable collaboration in the graphic design of this manuscript (Department of Arts and Photography of the National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), Research Triangle Park, NC, U.S.).

Author details

¹Biomedical Research Office (OIB-FICYT), Rosal, 7. 33009 Oviedo. Principality of Asturias. Spain. ²Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Avda. Alcalde Rovira Roure 80. 25198. Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRB). Lleida. CIBERES Instituto Salud Carlos III Madrid. Spain. ³National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC 27709-2233 USA.

Authors' contributions

IB conceived of the study, participated in its design and coordination, carried out data collection and analysis and drafted the manuscript. FS and BL carried out data collection and participated in the design and analysis of the study. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 21 September 2010 Accepted: 12 April 2011

Published: 12 April 2011

References

1. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M: Estimated numbers and prevalence of P1*S and P1*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006, **27**(1):77-84.
2. de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E: P1 S and P1 Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007, **67**(4):184-208.
3. 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**(7):818-900.
4. Janciauskiene S, Stevens T, Blanco I: New insights into the biology of alpha1-antitrypsin and its role in chronic obstructive pulmonary disease. *Current Respiratory Medicine Reviews* 2007, **3**:147-158.
5. Janoff A: Inhibition of human granulocyte elastase by serum alpha-1-antitrypsin. *Am Rev Respir Dis* 1972, **105**(1):121-2.
6. Lieberman J, Kaneshiro W: Inhibition of leukocytic elastase from purulent sputum by alpha 1-antitrypsin. *J Lab Clin Med* 1972, **80**(1):88-101.
7. Travis J, Salvesen GS: Human plasma proteinase inhibitors. *Annu Rev Biochem* 1983, **52**:655-709.

8. Potempa J, Korzus E, Travis J: **The serpin superfamily of proteinase inhibitors: structure, function and regulation.** *J Biol Chem* 1994, **269**(23):15957-60.
9. Stockley RA, Burnett D: **Alpha₁-antitrypsin and leukocyte elastase in infected and noninfected sputum.** *Am Rev Respir Dis* 1979, **120**(5):1081-6.
10. Korkmaz B, Attucci S, Jourdan ML, Juliano L, Gauthier F: **Inhibition of neutrophil elastase by alpha₁-protease inhibitor at the surface of human polymorphonuclear neutrophils.** *J Immunol* 2005, **175**(5):3329-3338.
11. Duranton J, Bieth JG: **Inhibition of proteinase 3 by [alpha₁]-antitrypsin in vitro predicts very fast inhibition in vivo.** *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003, **29**(1):57-61.
12. Rao NV, Wehner NG, Marshall BC, Gray WR, Gray BH, Hoidal JR, Characterization of proteinase-3 (PR-3), a neutrophil serine proteinase: **Structural and functional properties.** *J Biol Chem* 1991, **266**(15):9540-8.
13. Borregaard N, Jensen HS, Bjerrum OW: **Prevention of tissue damage: inhibition of myeloperoxidase mediated inactivation of alpha₁-proteinase inhibitor by N-acetyl cysteine, glutathione, and methionine.** *Agents Actions* 1987, **22**(3-4):255-60.
14. Campbell EJ, Senior RM, McDonald JA, Cox DL: **Proteolysis by neutrophils. Relative importance of cell-substrate contact and oxidative inactivation of proteinase inhibitors in vitro.** *J Clin Invest* 1982, **70**(4):845-52.
15. Duranton J, Adam C, Bieth JG: **Kinetic mechanism of the inhibition of cathepsin G by alpha₁-antichymotrypsin and alpha₁-proteinase inhibitor.** *Biochemistry* 1998, **37**(32):11239-45.
16. Rowley PT, Sevilla ML, Schwartz H: **Serum alpha₁-antitrypsin types: elastase inhibition versus trypsin inhibition.** *Hum Hered* 1974, **24**(5-6):472-81.
17. He SH, Chen HQ, Zheng J: **Inhibition of trypsin and chymase induced nucleated cell infiltration by proteinase inhibitors.** *Acta Pharmacol Sin* 2004, **25**(12):1677-84.
18. He SH, Xie H, Zhang XJ, Wang XJ: **Inhibition of histamine release from human mast cells by natural chymase inhibitors.** *Acta Pharmacol Sin* 2004, **25**(6):822-6.
19. He SH, Xie H: **Inhibition of trypsin release from human colon mast cells by protease inhibitors.** *World J Gastroenterol* 2004, **10**(3):332-6.
20. Pemberton AD, Belham CM, Huntley JF, Plevin R, Miller HR: **Sheep mast cell proteinase-1, a serine proteinase with both trypsin- and chymase-like properties, is inhibited by plasma proteinase inhibitors and is mitogenic for bovine pulmonary artery fibroblasts.** *Biochem J* 1997, **323**(Pt 3):719-25.
21. Beatty K, Bieth J, Travis J: **Kinetics of association of serine proteinases with native and oxidized alpha₁-proteinase inhibitor and alpha₁-antichymotrypsin.** *J Biol Chem* 1980, **255**(9):3931-4.
22. Cohen AB: **The interaction of alpha₁-antitrypsin with chymotrypsin, trypsin and elastase.** *Biochim Biophys Acta* 1975, **391**(1):193-200.
23. Patston PA, Roodi N, Schifferli JA, Bischoff R, Courtney M, Schapira M: **Reactivity of alpha₁-antitrypsin mutants against proteolytic enzymes of the kallikrein-kinin, complement, and fibrinolytic systems.** *J Biol Chem* 1990, **265**(18):10786-91.
24. Luo LY, Jiang W: **Inhibition profiles of human tissue kallikreins by serine protease inhibitors.** *Biol Chem* 2006, **387**(6):813-6.
25. Obiezu CV, Michael IP, Levesque MA, Diamandis EP: **Human kallikrein 4: enzymatic activity, inhibition, and degradation of extracellular matrix proteins.** *Biol Chem* 2006, **387**(6):749-59.
26. Patston PA, Roodi N, Schifferli JA, Bischoff R, Courtney M, Schapira M, Clemmensen I, Christensen F: **Inhibition of urokinase by complex formation with human alpha₁-antitrypsin.** *Biochim Biophys Acta* 1976, **429**(2):591-9.
27. Mast AE, Enghild JJ, Pizzo SV, Salvesen G: **Analysis of the plasma elimination kinetics and conformational stabilities of native, proteinase-complexed, and reactive site cleaved serpins: comparison of alpha₁-proteinase inhibitor, alpha₁-antichymotrypsin, antithrombin III, alpha₂-antiplasmin, angiotensinogen, and ovalbumin.** *Biochemistry* 1991, **30**(6):1723-30.
28. Gallimore MJ: **Serum inhibitors in fibrinolysis.** *Br J Haematol* 1975, **31**(2):217-31.
29. Stefansson S, Yepes M, Gorlatova N, Day DE, Moore EG, Zabaleta A, McMahon GA, Lawrence DA: **Mutants of plasminogen activator inhibitor-1 designed to inhibit neutrophil elastase and cathepsin G are more effective in vivo than their endogenous inhibitors.** *J Biol Chem* 2004, **279**(29):29981-7.
30. Spencer LT, Paone G, Krein PM, Rouhani FN, Rivera-Nieves J, Brantly ML: **Role of human neutrophil peptides in lung inflammation associated with alpha₁-antitrypsin deficiency.** *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004, **286**(3):L514-20.
31. Wencker M, Brantly ML: **Cytotoxic concentrations of alpha-defensins in the lungs of individuals with alpha₁-antitrypsin deficiency and moderate to severe lung disease.** *Cytokine* 2005, **32**(1):1-6.
32. Mahrus S, Kisiel W, Craik CS: **Granzyme M is a regulatory protease that inactivates proteinase inhibitor 9, an endogenous inhibitor of granzyme B.** *J Biol Chem* 2004, **279**(52):54275-82.
33. Janciauskiene S, Nita I, Subramaniam D, Li Q, Lancaster JR Jr, Matalon S: **Alpha₁-antitrypsin inhibits the activity of the matrix metalloproteinase catalytic domain in vitro.** *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008, **39**(6):631-7.
34. Lazrak A, Nita I, Subramaniam D, Wei S, Song W, Ji HL, Janciauskiene S, Matalon S: **Alpha₁(1)-antitrypsin inhibits epithelial Na⁺ transport in vitro and in vivo.** *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009, **41**(3):261-70.
35. Petrache I, Fijalkowska I, Zhen L, Medler TR, Brown E, Cruz P, Choe KH, Taraseviciene-Stewart L, Scerbavicius R, Shapiro L, Zhang B, Song S, Hicklin D, Voelkel NF, Flotte T, Tuder RM: **A novel antiapoptotic role for alpha₁-antitrypsin in the prevention of pulmonary Emphysema.** *Am J Respir Crit Care Med* 2006, **173**(11):1222-8.
36. Kalis M, Kumar R, Janciauskiene S, Salehi A, Cilio CM: **alpha₁-antitrypsin, old dog, new tricks. Alpha₁-antitrypsin exerts in vitro anti-inflammatory activity in human monocytes by elevating cAMP.** *J Biol Chem* 2007, **282**(12):8573-82.
37. Subramaniam D, Virtala R, Pawlowski K, Clausen IG, Warkentin S, Stevens T, Janciauskiene S: **TNF-alpha-induced self expression in human lung endothelial cells is inhibited by native and oxidized alpha₁-antitrypsin.** *Int J Biochem Cell Biol* 2008, **40**(2):258-71.
38. Kalis M, Kumar R, Janciauskiene S, Salehi A, Cilio CM: **alpha₁-antitrypsin enhances insulin secretion and prevents cytokine-mediated apoptosis in pancreatic beta-cells.** *Islets* 2010, **2**(3):185-9.
39. Stoller JK, Aboussouan LS: **Alpha₁-antitrypsin deficiency.** *Lancet* 2005, **365**(9478):2225-36.
40. Mahr AD, Edberg JC, Stone JH, Hoffman GS, St Clair EW, Specks U, Dellaripa PF, Seo P, Spiera RF, Rouhani FN, Brantly ML, Merkel PA: **Alpha₁(1)-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk of Wegener's granulomatosis.** *Arthritis Rheum* 2010, **62**(12):3760-7.
41. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT, Crystal RG: **Replacement therapy for alpha₁-antitrypsin deficiency associated with emphysema.** *N Engl J Med* 1987, **316**(17):1055-62.
42. Gadek JE, Klein HG, Holland PV, Crystal RG: **Replacement therapy of alpha₁-antitrypsin deficiency. Reversal of protease-antiprotease imbalance within the alveolar structures of PiZ subjects.** *J Clin Invest* 1981, **68**(5):1158-65.
43. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, Konietzko N: **Does alpha₁-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha₁-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha₁-AT study group.** *Eur Respir J* 1997, **10**(10):2260-3.
44. No authors listed: **Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha₁-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group.** *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **158**(1):49-59.
45. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, Skovgaard LT, Kok-Jensen A, Rudolphus A, Seersholm N, Vrooman HA, Reiber JH, Hansen NC, Heckscher T, Viskum K, Stolk J: **A randomized clinical trial of alpha₁(1)-antitrypsin augmentation therapy.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160**(5 Pt 1):1468-72.
46. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N, Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen: **Longitudinal follow-up of patients with alpha₁(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha₁(1)-protease inhibitor.** *Chest* 2001, **119**(3):737-44.
47. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA: **Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha₁-antitrypsin deficiency.** *Eur Respir J* 2009, **33**(6):1345-53.
48. [No authors listed]: **Current status of alpha₁-antitrypsin replacement therapy: recommendations for the management of patients with severe hereditary deficiency.** Ad Hoc Committee on Alpha-1-Antitrypsin Replacement Therapy of the Standards Committee, Canadian Thoracic Society. *CMAJ* 1992, **146**(6):841-4.

49. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Committee on the National Registry of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: [Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency]. *Arch Bronconeumol* 2006, **42**(12):645-59.
50. Götzsche PC, Johansen HK: Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, **7**:CD007851.
51. Tonelli AR, Brantly ML: Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency: advances and controversies. *Ther Adv Respir Dis* 2010, **4**(5):289-312.
52. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A: Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res* 2010, **11**:136.
53. Shapiro L, Pott GB, Ralston AH: Alpha-1-antitrypsin inhibits human immunodeficiency virus type 1. *FASEB J* 2001, **15**(1):115-122.
54. Hadzic R, Nita I, Tassidis H, Riesbeck K, Wingren AG, Janciauskiene S: Alpha1-antitrypsin inhibits *Moraxella catarrhalis* MID protein-induced tonsillar B cell proliferation and IL-6 release. *Immunol Lett* 2006, **102**(2):141-7.
55. Knappstein S, Ide T, Schmidt MA, Heusipp G: Alpha 1-antitrypsin binds to and interferes with functionality of EspB from atypical and typical enteropathogenic *Escherichia coli* strains. *Infect Immun* 2004, **72**(8):4344-50.
56. Cantin AM, Woods DE: Aerosolized prolactin suppresses bacterial proliferation in a model of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160**(4):1130-5.
57. Chan ED, Kaminska AM, Gill W, Chmura K, Feldman NE, Bai X, Floyd CM, Fulton KE, Huitt GA, Strand MJ, Iseman MD, Shapiro L: Alpha-1-antitrypsin (AAT) anomalies are associated with lung disease due to rapidly growing mycobacteria and AAT inhibits *Mycobacterium abscessus* infection of macrophages. *Scand J Infect Dis* 2007, **39**(8):690-6.
58. Lushbaugh WB, Kairalla AB, Hofbauer AF, Arnaud P, Cantey JR, Pittman FE: Inhibition of *Entamoeba histolytica* cytotoxin by alpha 1 antiprotease and alpha 2 macroglobulin. *Am J Trop Med Hyg* 1981, **30**(3):575-85.
59. Forney JR, Yang S, Healey MC: Antagonistic effect of human alpha-1-antitrypsin on excystation of *Cryptosporidium parvum* oocysts. *J Parasitol* 1997, **83**(4):771-4.
60. Daemen MA, Heemskerck VH, van't Veer C, Denecker G, Wolfs TG, Vandenabeele P, Buurman WA: Functional protection by acute phase proteins alpha(1)-acid glycoprotein and alpha(1)-antitrypsin against ischemia/reperfusion injury by preventing apoptosis and inflammation. *Circulation* 2000, **102**(12):1420-6.
61. Dowd SK, Rodgers GC, Callen JP: Effective treatment with alpha 1-protease inhibitor of chronic cutaneous vasculitis associated with alpha 1-antitrypsin deficiency. *J Am Acad Dermatol* 1995, **33**(5 Pt 2):913-6.
62. Smith KC, Pittelkow MR, Su WP: Panniculitis associated with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. Treatment and review of the literature. *Arch Dermatol* 1987, **123**(12):1655-61.
63. Furey NL, Golden RS, Potts SR: Treatment of alpha-1-antitrypsin deficiency, massive edema, and panniculitis with alpha-1 protease inhibitor. *Ann Intern Med* 1996, **125**(8):699.
64. O'Riordan K, Blei A, Rao MS, Abecassis M: alpha 1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis: resolution with intravenous alpha 1-antitrypsin administration and liver transplantation. *Transplantation* 1997, **63**(3):480-2.
65. Chowdhury MM, Williams EJ, Morris JS, Ferguson BJ, McGregor AD, Hedges AR, Stamatakis JD, Pope FM: Severe panniculitis caused by homozygous ZZ alpha1-antitrypsin deficiency treated successfully with human purified enzyme (Prolactin). *Br J Dermatol* 2002, **147**(6):1258-61.
66. Kjus T, Lützow-Holm C, Christensen OB: Treatment of panniculitis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency with alpha-1-protease inhibitor. *Br J Dermatol* 2002, **147**(6):1258-61.
67. Gross B, Grebe M, Wencker M, Stoller JK, Bjursten LM, Janciauskiene S: New Findings in PiZZ alpha(1)-Antitrypsin Deficiency-Related Panniculitis. Demonstration of Skin Polymers and High Dosing Requirements of Intravenous Augmentation Therapy. *Dermatology* 2009, **218**(4):370-5.
68. Blanco I, Canto H, de Serres FJ, Bustillo EF, Rodríguez MC: Alpha-1-antitrypsin replacement therapy efficiently controls fibromyalgia symptoms in two Pi ZZ alpha-1-antitrypsin deficiency patients. *J Rheumatol* 2004, **31**(10):2082-5.
69. Blanco I, Astudillo A, Domínguez F, Janciauskiene S, Cárcaba V, Gallo C, Canto H, de Serres FJ, Bustillo EF: Intravenous Infusions of Purified Alpha 1-Antitrypsin Effectively Controls Symptoms and Reverts Muscle Biopsy Changes in an MZ-Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Fibromyalgia Syndrome Patient. *J Musculoske Pain* 2010, **18**(2):167-72.
70. Blanco I, Canto H, Flores J, Cambor C, Cárcaba V, de Serres FJ, Janciauskiene S, Bustillo EF: Long-term augmentation therapy with alpha-1 antitrypsin in an MZ-AAT severe persistent asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008, **69**(4):178-82.
71. Jenicek M: Clinical case reporting in Evidence-based Medicine. Oxford University Press Inc, 18 Madison Avenue, NY10016, 2 2001.
72. Fernández-Torres R, García-Silva J, Robles O, Otero A, Vázquez MA, Fonseca E: Alfa-1-antitrypsin deficiency panniculitis acquired after liver transplant and successfully treated with retransplant. *J Am Acad Dermatol* 2009, **60**(4):715-6.
73. de Oliveira P, Paz-Melgar L, Takahashi MD, Nico MM, Rivitti EA, Mendrone A Jr, Tatsui NH: Alpha-1-antitrypsin deficiency associated with panniculitis treated with plasma exchange therapy. *Int J Dermatol* 2004, **43**(9):693-7.
74. Viraben R, Massip P, Dicozanzo B, Mathieu C: Necrotic panniculitis with alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Am Acad Dermatol* 1986, **14**(4):684-687.
75. Blanco I, Arbesú D, Al Kassam D, De Serres F, Fernández-Bustillo E, Rodríguez Menéndez C: Alpha1-antitrypsin polymorphism in fibromyalgia patients from the Asturias Province in Northern Spain: A significantly higher prevalence of the Pi*Z deficiency allele in patients than in the general population. *J Musculoskel Pain* 2006, **14**(3):5-12.
76. Blanco I, Janciauskiene S, Nita I, Fernández-Bustillo E, Cárcaba V, Gallo C, Alvarez-Rico M, de Serres F, Bérizze N: Low plasma levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α), and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in patients with Alpha-1-Antitrypsin Deficiency-related Fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2010, **29**(2):189-97.
77. Blanco I, Bérizze N, Argüelles M, Cárcaba V, Fernández F, Janciauskiene S, Oikonomopoulou K, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Hollenberg MD: Abnormal overexpression of mastocytes in skin biopsies of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2010, **29**(12):1403-12.
78. Vignola AM, Bonanno A, Mirabella A, Riccobono L, Mirabella F, Profita M, Bellia V, Bousquet J, Bonsignore G: Increased levels of elastase and alpha1-antitrypsin in sputum of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157**(2):505-11.
79. Hiraguchi Y, Nagao M, Hosoki K, Tokuda R, Fujisawa T: Neutrophil Proteases Activate Eosinophil Function in vitro. *Int Arch Allergy Immunol* 2008, **146**(Suppl 1):16-21.
80. Huang CD, Chen HH, Wang CH, Chou CL, Lin SM, Lin HC, Kuo HP: Human neutrophil-derived elastase induces airway smooth muscle cell proliferation. *Life Sci* 2004, **74**(20):2479-2492.
81. Forteza R, Botvinnikova Y, Ahmed A, Cortes A, Gundel RH, Wanner A, Abraham WM: The interaction of alpha 1-proteinase inhibitor and tissue kallikrein in controlling allergic ovine airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **154**(1):36-42.
82. Scuri M, Botvinnikova Y, Lauro IT, Abraham WM: Recombinant alpha 1-proteinase inhibitor blocks antigen- and mediator-induced airway responses in sheep. *J Appl Physiol* 2002, **93**(6):1900-06.

doi:10.1186/1750-1172-6-14

Cite this article as: Blanco *et al.*: Efficacy of alpha1-antitrypsin augmentation therapy in conditions other than pulmonary emphysema. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011 **6**:14.



Original

Registros de enfermedades respiratorias en España: fundamentos y organización

Beatriz Lara^{a,*}, Pilar Morales^b, Ignacio Blanco^c, Montserrat Vendrell^d, Javier de Gracia Roldán^e, Manel Monreal^f, Ramón Orriols^{e,g}, Isabel Isidro^h, Khalil Abú-Shamsⁱ, Pilar Escribano^j, Victoria Villena^k, Teresa Rodrigo^l, Rafael Vidal Plà^e, Mariano García-Yuste^m y Marc Miravittlesⁿ

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, España

^b Unidad de Trasplante Pulmonar, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^c Sección de Neumología, Hospital Valle del Nalón, Langreo, Asturias, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Josep Trueta, Girona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, España

^e Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

^g Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, España

^h Neumología Ocupacional, Instituto Nacional de Silicosis, Oviedo, España

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España

^j Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^k Servicio de Neumología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^l Agencia de Salud Pública, Barcelona, España

^m Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España

ⁿ Fundació Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de octubre de 2010

Aceptado el 4 de abril de 2011

On-line el 23 mayo 2011

Palabras clave:

Registros

Enfermedades respiratorias

Enfermedades raras

Keywords:

Registries

Respiratory diseases

Rare diseases

R E S U M E N

En el presente trabajo se describen las características generales, objetivos y aspectos organizativos de los registros de enfermedades respiratorias existentes en España con el objetivo de dar a conocer su actividad e incrementar su difusión.

Se recoge información sobre los siguientes registros: Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1 antitripsina, Registro Español de Bronquiectasias, Registro Internacional de Enfermedad Tromboembólica, Registro Español de Enfermedades de Origen Laboral, Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar, Registro de Mesotelioma Pleural, Registro Español de Tuberculosis y Estudio multicéntrico Español de Tumores Pulmonares Neuroendocrinos.

Nuestro trabajo aporta información de cada uno de los citados registros.

Cada registro ha recogido información clínica específica que aporta datos en situaciones reales, y complementa los resultados obtenidos de los ensayos clínicos. Dicha información se ha difundido en publicaciones tanto nacionales como internacionales y ha permitido la elaboración de varias normativas. Por tanto, las actividades llevadas a cabo por los profesionales vinculados a los registros han conseguido difundir el conocimiento sobre las enfermedades estudiadas propiciando el intercambio de información entre grupos.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Respiratory disease registries in Spain: fundamentals and organization

A B S T R A C T

This present paper describes the general characteristics, objectives and organizational aspects of the respiratory disease registries in Spain with the aim to report their activities and increase their diffusion.

The document compiles information on the following registries: the Spanish Registry of Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, Spanish Registry of Bronchiectasis, International Registry of Thromboembolic Disease, Spanish Registry of Occupational Diseases, Spanish Registry of Pulmonary Artery

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beat1135@separ.es (B. Lara).

Hypertension, Registry of Pleural Mesothelioma, Spanish Registry of Tuberculosis and Spanish Multi-center Study of Neuroendocrine Pulmonary Tumors.

Our paper provides information on each of the registries cited.

Each registry has compiled specific clinical information providing data in real situations, and completes the results obtained from clinical assays. Said information has been published both in national as well as international publications and has led to the creation of various guidelines. Therefore, the activities of the professionals involved in the registries have spread the knowledge about the diseases studied, promoting the exchange of information among workgroups.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

De acuerdo con la Real Academia de la Lengua, el término *registro* (del latín *registrum*) significa conjunto de datos relacionados entre sí, que constituyen una unidad de información en una base de datos.

En epidemiología, se emplea el término *registro* para designar al fichero de datos concernientes a todos los casos de una enfermedad particular o a otras condiciones de salud en una población definida, de tal manera que los casos pueden ser relacionados con la población de base. Los registros así definidos se consideran poblacionales, mientras que se denominan hospitalarios o clínicos cuando se restringen al ámbito de uno o varios hospitales o sistemas de atención clínica. Los registros de base poblacional contienen la información procedente de todos aquellos centros en los que se diagnostican y/o tratan pacientes con una determinada enfermedad. Su ventaja es la de disponer de un denominador poblacional, lo que permite calcular la incidencia de la enfermedad. Si además se realiza el seguimiento de los casos, también se puede calcular la prevalencia y/o la supervivencia. Los registros se pueden utilizar de forma preferente a la experiencia de la propia institución, y la información está limitada a los casos atendidos en la misma, siendo su utilidad fundamentalmente clínica. Por otro lado, en los centros asistenciales pueden existir bases de datos clínicos relacionadas con alguna enfermedad, basados en el interés de algunos profesionales, pero que no constituyen un registro hospitalario.

En este sentido, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en la redacción de su directorio de Registros Sanitarios, definió *registro* de la siguiente manera: archivo de datos sistemático, continuado y recuperable de manera eficiente, relativo a elementos de importancia para la salud, en una población definida de modo que los elementos registrados pueden relacionarse con una población base.

De su definición se deducen las múltiples aplicaciones de la información recogida en cualquier registro y las ventajas de la acumulación de datos de calidad tienen para la investigación biomédica en el momento actual, en el que la experiencia individual de los profesionales sobre una enfermedad se ve reforzada por las opciones tecnológicas de compartir información en aras de mejorar nuestro conocimiento.

En el presente trabajo se describen las características generales, objetivos y aspectos organizativos de los registros de enfermedades respiratorias existentes en España, vinculados principalmente, aunque no de manera exclusiva, a la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) con el objetivo de dar a conocer su funcionamiento y aumentar su difusión.

Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina (REDAAT)

La creación del registro se produjo en 1993 tras la detección del primer caso en el Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona) y la evidencia de la escasa experiencia que existía en España sobre esta enfermedad. Forma parte del área de trabajo de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) de la SEPAR.

El registro consistía en un fichero con datos básicos demográficos y clínicos de los casos detectados, y su función fundamental era la regulación del acceso al tratamiento sustitutivo¹. La ampliación de la oferta de producto con la mejoría en la red de abastecimiento de Prolastina® (Talecris Biotherapeutics GmbH) y la comercialización de Trypsone® (Institut Grifols SA) hicieron innecesaria la gestión del tratamiento sustitutivo a través del registro y se potenciaron los objetivos de difusión científica.

La finalidad del REDAAT es profundizar en el conocimiento sobre el déficit de alfa-1 antitripsina (AAT), estimular la investigación, contribuir a su difusión y mejorar el tratamiento de las personas afectadas. Para ello se pretenden mantener un nivel de excelencia como expertos en AAT en todos los ámbitos (experiencia clínica, investigación, representatividad en la comunidad médica y de pacientes), estimular a otros profesionales e incentivar su interés en el DAAT.

Los recursos con los que cuenta el REDAAT actualmente son: un comité asesor formado por 12 neumólogos, 2 de los cuales realizan las funciones de coordinación y uno gestiona el funcionamiento de la web y las actividades de difusión, y 2 pediatras. Dispone además de los responsables del laboratorio de referencia y el personal que se encarga del soporte informático. Colaboran en el registro de casos más de 200 médicos de toda España. La aplicación informática ha recibido fondos diversos: inicialmente mediante una beca de la Fundación de Bayer Healthcare y Sanitarias del Instituto Grifols SL. Los proyectos de investigación desarrollados se han financiado mediante becas tanto a proyecto como personales (SEPAR, Societat Catalana de Pneumologia [SOCAP], FIS, internacionales) y también por contribución de las compañías farmacéuticas ya mencionadas. Recientemente se han añadido como patrocinadores de las actividades del REDAAT las empresas Talecris Biotherapeutics y Crucell-Berna. El registro técnico es www.redaat.es que legalmente pertenece a la Fundación Respira-Fundación Española de Pulmón. Incluye la base de datos de los casos de DAAT, cuyo fichero está registrado en la Agencia Española de Protección de Datos. Dispone de un área de acceso público con información general, y un área de acceso restringido para profesionales sanitarios que incluye la ficha de recogida de datos de los pacientes, así como información a tiempo real de los casos registrados y características globales y diagnóstico y tratamiento (tabla 1).

La actividad realizada hasta el momento actual podría resumirse como: estudio de la enfermedad a nivel básico; programas de detección de casos²; normativa de diagnóstico y tratamiento³; e información a profesionales y pacientes⁴.

Tabla 1

Características básicas de los pacientes incluidos en el REDAAT

N = 388	Media (DE)
Varones/Mujeres	146/242
Edad (años)	55,5 (14,6)
FEV1 (l)	0,86 (1,2)
FVC (l)	1,94 (1,9)
Tratamiento sustitutivo (%)	20
Trasplante pulmonar (%)	3
Fallecimiento (%)	8,5

El REDAAT ha colaborado activamente en el registro internacional Alpha One International Registry (AIR, www.aatregistry.org) desde su formación, y periódicamente exporta los datos de los pacientes registrados de forma anónima y encriptada a la base internacional. El consejo de AIR tiene un representante español⁵.

El REDAAT ha permitido mejorar el acceso al diagnóstico del DAAT en España tanto en sus variantes habituales como en variantes de nuevo descripción, ha dotado a profesionales y enfermeras de un entorno de consulta sobre la enfermedad y la estancia a lo largo de los años aportará nuevos conocimientos sobre la historia natural de esta condición genética.

Registro Español de Bronquiectasias

Las bronquiectasias (BQ) son una entidad que ha incitado poco interés en la literatura médica⁶, a excepción de las secundarias a fibrosis quística, y no disponemos de series con un número suficiente de pacientes que permitan estimar su prevalencia. Son el resultado final de causas y enfermedades diferentes cuyo diagnóstico etiológico sólo se consigue en aproximadamente el 50% de las series publicadas, porcentaje que depende de la rigurosidad del estudio de las mismas. Dada la escasez de datos epidemiológicos de esta entidad, de evidencia científica, de guías clínicas, y la heterogeneidad en su manejo, en el año 2002 se creó el Registro Nacional de Bronquiectasias dentro del grupo de supuración bronquial crónica del área de tuberculosis e infecciones respiratorias (TIR) de la SEPAR, con el objetivo de ampliar el conocimiento de esta enfermedad en nuestro país. No conocemos iniciativas similares en otros países.

El Registro se compone de un coordinador y un comité asesor formado por 3 neumólogos. Dispone de una página web (www.bronquiectasias.es) donde se accede al formulario para introducir los datos.

Sus objetivos son, en primer lugar, reunir una amplia serie de pacientes nacionales para conocer datos epidemiológicos, etiologías causantes, características clínicas y epidemias de tratamiento. Otros objetivos son unificar los criterios de estudio etiológico, de seguimiento y de tratamiento en nuestro país; ofrecer soporte técnico para la realización de técnicas de diagnóstico etiológico no disponibles en todos los centros y promover estudios de investigación multicéntricos. El registro incluye un algoritmo para el diagnóstico y el estudio etiológico. La difusión de la información del registro se hizo por correo electrónico. La difusión de la información del registro y más concretamente a miembros del Área TIR. El registro se ha presentado en sesiones del Área TIR.

Los criterios de inclusión son: pacientes con bronquiectasias de cualquier edad y etiología, diagnosticadas por TAC o broncografía sea cual sea la causa que las ha producido. Consiste en la notificación voluntaria de datos de pacientes: demográficos, clínicos, radiológicos, microbiológicos, de función respiratoria, etiología y tratamiento. Inicialmente los gastos de diseño y mantenimiento de la base de datos corrieron a cargo de Chiron AS y posteriormente de Praxis Pharmaceutical, Grupo BioPraxis.

Hasta la fecha se han registrado 1.925 casos procedentes de 22 centros de toda España.

Uno de los primeros frutos de esta iniciativa ha sido la elaboración de una Normativa SEPAR⁷.

El Registro de bronquiectasias ha aportado una sistemática de recogida de datos y de secuencia de pruebas para el diagnóstico que facilitará la adecuada catalogación de los pacientes afectados.

Registro de Enfermedad Tromboembólica (RIETE)

Se fundó en enero de 2001 y pertenece a la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y a la SEPAR. Cuenta con más de 200

centros adscritos con un investigador por centro, procedentes principalmente de España pero también de Francia, Italia, Israel y otros países.

Inicialmente su objetivo fundamental es mejorar el conocimiento de la enfermedad tromboembólica (ETE) para optimizar el tratamiento de los pacientes que se escapan de los ensayos clínicos por sus circunstancias especiales (insuficiencia renal, embarazadas, edades avanzadas, antecedentes de hemorragias recientes, neoplasias diseminadas, etc.).

Sin embargo, al incluir pacientes consecutivos, cada vez más está sirviendo para conocer mejor otros aspectos de la enfermedad, como las estrategias diagnósticas, el valor pronóstico de las diversas variables y la evolución a largo plazo.

La base de datos incluye más de 370 variables clínicas, de imagen y biológicas, de tratamiento y seguimiento clínico. El registro está patrocinado en España por Sanofi-Aventis y fuera de España por Bayer HealthCare Schering Pharma.

Su línea de trabajo inicial es el tratamiento de la trombosis y de la embolia pulmonar en situaciones especiales, puesto que uno de cada 4 pacientes con trombosis venosa o embolia pulmonar tiene, por lo menos, un criterio de exclusión para participar en los ensayos clínicos de tratamiento antitrombótico.

No se conoce la existencia de iniciativas similares en otros países pero por la integración de centros internacionales tiene este carácter multicéntrico transfronterizo.

En la actualidad, este registro ha permitido la realización de 56 publicaciones cuyos resultados han permitido a los investigadores profundizar de forma relevante en el conocimiento de aspectos de la ETE en los pacientes más complejos y en la evaluación de factores pronósticos y evolutivos que sin una cohorte tan grande no habría sido posible⁸⁻¹².

Registro Español de Enfermedades de Origen Laboral (EROL)

En 1998 se constituyó un primer registro piloto sobre enfermedades ocupacionales respiratorias en Cataluña de forma parecida a como lo había hecho el registro Surveillance Work Occupational Respiratory Diseases (SWORD) en el Reino Unido (*National Heart and Lung Institute, Brompton Hospital*, Londres). En el año 2002 se puso en marcha en 3 áreas de España (Asturias, Cataluña y Navarra).

Diversas sociedades participan en este registro: Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia (SEICAP), Sociedad Española de Medicina y Seguridad del Trabajo (SEMST) y Neumología (SEPAR). En las reuniones y congresos de todas estas sociedades científicas se presentan habitualmente los resultados y se intenta estimular la participación de más regiones. Además, la página web de alguna de estas sociedades, como en la de la SEPAR, figuran los datos del registro que todos los socios pueden consultar.

En la actualidad, los coordinadores de los 3 registros mencionados son socios de SEPAR. En Asturias, el Instituto Asturiano de Prevención de Riesgos Laborales (IAPRL), y en Navarra, el Instituto Navarro de Salud Laboral (INSL), promocionan, financian y tutelan los Registros en aquellas áreas.

En España estos registros sobre enfermedades laborales se han centrado fundamentalmente en la notificación obligatoria por incapacidad de enfermedades relacionadas con el trabajo. El objetivo más importante fue valorar la existencia de infranotificación de enfermedades ocupacionales respiratorias como ya sucedía en otros países y además aportar datos sobre frecuencia, causas y determinantes (lugar/tiempo), tendencias de riesgos y diferencias entre áreas o profesionales. Por otro lado, la información podría permitir alertar a otros profesionales e instaurar medidas de prevención primaria y evaluar eventuales medidas de control.

En Asturias y Navarra la notificación se hace a través de correo convencional. En Cataluña la notificación se

Tabla 2
Número y porcentaje de casos por grupo diagnóstico y por región en el registro EROL

Diagnóstico	Número y porcentaje de casos por grupo diagnóstico y por región (2003-2007)							
	Asturias ^a		Cataluña		Navarra		Todas	
Neumoconiosis	1.063	69,79%	63	3,36%	14	7,6%	1.140	31,83%
Asma (excluye SDRA)	92	6,04%	677	36,11%	51	27,87%	820	22,90%
Enfermedad pleural benigna	170	11,16%	90	4,80%	46	25,1%	306	8,55%
Rinitis	19	1,24%	252	13,44%	2	1,09%	273	7,62%
Inhalación aguda	24	1,57%	226	12,05%	4	2,18%	254	7,09%
Asbestosis	43	2,82%	94	5,01%	10	5,46%	147	4,10%
Cáncer pulmonar	33	2,16%	29	1,55%	24	13,1%	86	2,40%
Bronquitis crónica	44	0,26%	35	1,87%	6	3,28%	85	2,37%
RADS	2	0,13%	80	4,27%	2	2,18%	84	2,35%
Mesotelioma	20	1,31%	49	2,61%	14	7,65%	83	2,32%
Alveolitis alérgica	10	0,65%	26	1,39%	8	4,37%	44	1,23%
Enfermedad infecciosa	0	0%	32	1,71%	1	0,55%	33	0,92%
Otras	3	0,19%	222	11,84%	1	0,55%	226	6,31%
Todas	1.523		1.875	100%	183	100%	3.581	100,00%

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

^a En el año 2004 el registro en esta región se interrumpió temporalmente.

realiza generalmente a través de una página web (www.malaltiaocupacionalrespiratoria.net). En ella se puede consultar los datos personales y generales de los casos introducidos. Ocasionalmente ha colaborado personal administrativo, pero el trabajo habitualmente lo realiza el coordinador, ayudado en ocasiones por alguno de los notificadores.

Cada área participante tiene su propia base de datos. Un resumen de los casos obtenidos durante los últimos 5 años (2003-2007) se muestra en la tabla 2. Los resultados obtenidos demuestran que: el registro oficial de las enfermedades ocupacionales respiratorias en España es muy deficiente; el registro presentado, basado en la notificación voluntaria, mejora la información sobre la incidencia y características de estas enfermedades y detecta algunas particularidades específicas y considerables diferencias entre las 3 áreas estudiadas¹³⁻¹⁵.

Se obtuvo una beca conjunta de SEPAR para las 3 comunidades como ayuda para la puesta en marcha del proyecto. En Asturias, los recursos se han obtenido de la Consejería de Sanidad de Asturias. En Cataluña la financiación procede de becas y ayudas patrocinadas por Mutua Asepeyo y la *Fundació Catalana de Pneumologia* (FUCAP). En Navarra, se ha obtenido una beca del Instituto Navarro de Salud Laboral (INSL) en colaboración con la Universidad Pública de Navarra.

El registro trabaja en el aumento de la implicación de las autoridades sanitarias y la participación de otras áreas geográficas en el proyecto, durante el año 2010 se ha iniciado en Castilla-La Mancha.

En otros países existen registros similares. El primero en funcionar en funcionamiento fue el SWORD en el Reino Unido, y a semejanza de él, se han establecido otros similares. En Estados Unidos, el Sentinel Event notification system for occupational Risks (SENSOR) destaca por su importante repercusión en las políticas preventivas en algún estado.

Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP)

El Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP) nace en el año 2004 en el seno de las Áreas de Circulación de las Sociedades Españolas de Cardiología (SEC) y Neumología (SEPAR), por la inquietud y necesidad de conocer la epidemiología en nuestro país de una enfermedad considerada dentro de las enfermedades raras, con una morbimortalidad elevada y un pronóstico fatal a corto plazo sin tratamiento. Está abierto a otras sociedades (Medicina Interna, Reumatología, Cuidados Intensivos). Desde el principio, la persona responsable de Schering España ofreció su apoyo incondicional al proyecto. Esta firma, ahora fusionada, Bayer

HealthCare Schering Pharma, sigue haciendo posible las reuniones y contactos del REHAP y su sostenimiento.

La estructura organizativa del REHAP la componen 2 coordinadores y un consejo directivo. Los objetivos principales son: disponer de una fuente de datos que permita obtener una aproximación a la situación de la enfermedad en nuestro país; conocer la incidencia y la prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar en España; homogeneizar los criterios diagnósticos; conocer las pautas de tratamiento empleadas en nuestro medio; posibilitar la futura realización de estudios conjuntos que permitan avanzar en el tratamiento; y facilitar el intercambio de información entre especialistas.

El centro coordinador del REHAP es, desde el año 2007, S&H Medical Science Service. Es responsable de todas las actividades de la recogida y manejo de datos de los pacientes incluidos. La confidencialidad de los datos de pacientes, médico y hospital están protegidos antes del envío de los mismos, mediante la asignación de un número de estudio único para cada paciente, en el momento de la inclusión, y mediante la supresión o codificación de cualquier otra información que pudiese identificar personas o centros hospitalarios. Los datos electrónicos confidenciales están además protegidos por contraseñas y todas las copias de los datos e informes en papel son guardados en lugar seguro. La calidad de los datos es monitorizada y documentada.

Se dispone de la asesoría de un experto en epidemiología y estadística y del volcado periódico y depurado de los datos para su análisis.

Los centros participantes incluyen todos los pacientes que reúnan los criterios de elegibilidad predefinidos. Requisito indispensable es el de disponer de un estudio hemodinámico de confirmación. La inclusión corre a cargo de una o 2 personas representativas por centro a través de un dominio seguro (www.rehap.org). Se incluyen pacientes con hipertensión arterial pulmonar tanto idiopática como asociada e hipertensión pulmonar tromboembólica.

Las variables principales recogidas en el registro comprenden detalles de las características clínicas de los pacientes y del tipo, dosis, duración y evolución del tratamiento específico recibido para su hipertensión pulmonar. Los puntos finales del estudio son el trasplante y el fallecimiento del paciente.

La financiación corre a cargo de Bayer HealthCare Schering Pharma en su totalidad.

El uso de los datos recogidos en el REHAP es de carácter científico y de investigación. La infraestructura conseguida permite plantear la posibilidad de actuaciones conjuntas, ya sea en el campo del diagnóstico, prevención o tratamiento de estos pacientes, como en la

obtención de datos para una ulterior política de publicaciones. En este sentido, existe una normativa sobre publicaciones que permite asegurar la propiedad intelectual de los datos recogidos, miembros firmantes, etc., siempre que se utilicen datos procedentes del registro.

Existen diversos registros, francés, suizo, escocés, chino, americano, etc., pero es dentro de Europa, el Registro Francés, publicado en el año 2006, el que ha merecido un mayor reconocimiento.

La recogida de una muestra representativa de los individuos con HAP ha permitido elaborar varias comunicaciones, que han sido presentadas en los Congresos Nacionales de la SEPAR y la SEC, y publicaciones^{16–18}. El año pasado fue posible exponer un avance de los datos sobre la incidencia (3,15 casos/millón habitantes/año) y prevalencia (15,3 casos/millón habitantes) de la hipertensión arterial pulmonar en España.

Registro Español de Mesotelioma pleural

El Registro Español de Mesotelioma pleural surgió en el seno del Área de Oncología de SEPAR, en el año 2006. Este Registro se planteó tras el desarrollo entre 2002 y 2005 de otro registro prospectivo, con un diseño global similar, en el que participaron 16 hospitales de la Comunidad de Madrid¹⁹. En el año 2006 se constituyó el Grupo Español de Mesotelioma Pleural (GEMEP), coordinado por los Dres. Villena y Pun. Durante ese año, se elaboró el diseño del registro, y se contactó con todos los miembros de la SEPAR, invitando a la participación en el mismo de las personas interesadas. Finalmente se incorporaron 52 hospitales de todas las CC.AA. Los objetivos del Registro incluyen el conocimiento de datos epidemiológicos, laborales, clínicos, sobre los métodos diagnósticos, el tratamiento y la supervivencia de estos pacientes, entre el 1 de abril de 2008 y el 31 de marzo de 2009. En el Registro se cuenta con la colaboración de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP), en la que se ha constituido un panel de patólogos que revisan las muestras para contrastar diagnósticos.

Hasta la actualidad se han remitido los datos de 89 pacientes, a expensas de completar la recepción de todos los registros, y del análisis de los datos. En otros países existen registros de esta enfermedad, pero no incluyen una distribución geográfica distribuida por todo el país, no se cuenta con la cooperación de un panel de patólogos, o son de carácter retrospectivo.

Con los datos de este Registro será posible conocer la incidencia del mesotelioma pleural en las áreas de los hospitales participantes, la exposición laboral al asbesto de los pacientes, las características clínico-radiológicas, así como del líquido pleural, la estirpe histológica, los métodos de estadificación utilizados, así como el estadio de los pacientes, el tratamiento utilizado, y la supervivencia en nuestro medio.

Registro Español de Tuberculosis

La puesta en marcha del Proyecto Integrado de investigación en tuberculosis (PII TB) comenzó en enero del año 2006 y pertenece al Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la SEPAR.

La estructura organizativa se basa en un Comité Ejecutivo constituido por 10 miembros uno de los cuales ejerce la Dirección del PII TB y otro es la investigadora de campo que actúa como asesora técnica del mismo.

La labor de investigación de campo es llevada a cabo por un médico investigador que se encarga de la coordinación del amplio equipo de neumólogos que colaboran con los estudios del PII TB. Un estadístico se encarga del análisis de datos y una secretaria se ocupa de las labores administrativas.

Tabla 3

Casuística de los tumores recogidos en el EMETNE-SEPAR (1988–2008)

Caracterización anatomopatológica	N (%)
Carcinoides	796 (73)
Atípicos	127 (11,7)
CNE células grandes	52 (4,8)
CNE células pequeñas	56 (5,2)
Tumores mixtos	51 (4,7)
CNE células grandes y pequeñas	25 (2,3)
Otros	2,7
Total	1082

Sus objetivos son: facilitar la investigación sobre tuberculosis en España; incorporar el concepto de evaluación en la práctica clínica; estimular la formación en investigación y mejorar la prevención y el control de la tuberculosis.

Existe un grupo de 61 colaboradores de 53 hospitales y centros de todo el país que aportan casos nuevos de tuberculosis a través de una aplicación informática a la que se accede a través de la web de SEPAR, y mediante una clave y un identificador personalizados para cada uno de los colaboradores en el estudio. Se utiliza un cuaderno de recogida de datos electrónico (CRD). La información obtenida contiene datos sociodemográficos, de hábitos tóxicos, antropométricos, historia clínica, métodos diagnósticos, estudio de sensibilidad, tratamiento farmacológico, evolución clínica, adherencia al tratamiento y resultado del mismo.

El PII TB tuvo inicialmente apoyo de SANDOZ, pero actualmente se financia exclusivamente a partir de la ayuda institucional de SEPAR y de los proyectos de investigación que consigue.

Las principales líneas de trabajo son el estudio de la enfermedad en poblaciones específicas como los inmigrantes, cumplimiento terapéutico, toxicidad farmacológica y las resistencias. Los resultados obtenidos han sido presentados en distintos congresos y reuniones científicas. Se han elaborado materiales como el *Libro blanco de la Tuberculosis*, la normativa *SEPAR y Controlando la tuberculosis* (Área de enfermería y fisioterapia)^{21–23}, y hay varios artículos en vías de publicación.

Probablemente este registro sea único sobre TB ya que se nutre de las aportaciones de los colaboradores de una sociedad científica (SEPAR).

Registro de Tumores Pulmonares Neuroendocrinos

El Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Pulmonares Neuroendocrinos (EMETNE-SEPAR) es un Grupo Cooperativo Español creado en 1999 en el Área de Oncología de la SEPAR.

Su objetivo es acumular y contrastar la experiencia en el diagnóstico y tratamiento de este tipo de tumores y muy especialmente en lo que la diferenciación neuroendocrina supone para su pronóstico. Los resultados obtenidos hasta la actualidad y su difusión y discusión en distintos foros^{24–27} han contribuido a mejorar la experiencia en el conocimiento de esta enfermedad y el resultado de su tratamiento (tabla 3).

EMETNE-SEPAR estudia los datos de los pacientes afectados y tratados quirúrgicamente de este tipo de tumores. Los datos recogidos en condiciones de absoluta confidencialidad previa información y asentimiento del paciente, son introducidos en un protocolo aceptado por el Área de Oncología SEPAR con número de registro y sin identificación nominal, de acuerdo con la Ley Española de Protección de Datos.

Para la introducción y actualización de casos, los investigadores disponen de la actualización de casos, los investigadores incluidos en el protocolo. En la actualidad participan en el registro 24 hospitales de nuestro país, siendo mayoritariamente sus miembros cirujanos torácicos, patólogos y oncólogos y, añadiéndose a éstos, investigadores extranjeros de reconocida solvencia en este campo.

Tabla 4
Características de los registros

Registro	Pertenencia	Financiación	Recursos	Actividad
Alfa-1-antitripsina (REDAAT)	Área EPOC SEPAR	Industria farmacéutica Becas de instituciones diversas	12 neumólogos 2 pediatras 2 especialistas de laboratorio 200 médicos colaboradores	396 pacientes incluidos Normativas SEPAR 13 publicaciones Guía para pacientes Boletín trimestral www.redaat.es
Bronquiectasias	Área TIR SEPAR	Industria farmacéutica	4 neumólogos 22 centros participantes	1.925 pacientes Normativas SEPAR www.bronquiectasias.es
RIETE	SEMI SEPAR	Red Respira Industria farmacéutica	200 participantes internacionales	> 15.000 pacientes 56 publicaciones www.riete.org
EROL	SEPAR SEICAP SEMST	IAPRL INSL Becas de sociedades científicas Consejería de Sanidad de Asturias	3 coordinadores	3.581 casos 2 publicaciones www.malatiacocupacionalrespiratoria.net
REHAP	Área de circulación pulmonar. SEPAR SEC	Industria farmacéutica	2 coordinadores y un consejo directivo SEH Medical Science Service	1.316 pacientes Cálculo de incidencia y prevalencia Manuales de procedimientos 3 publicaciones Documento de consenso www.rehap.org
Mesotelioma	Área de Oncología. SEPAR SEAP	SEPAR	GEMEP 52 centros participantes	89 pacientes
Tuberculosis	Área TIR. SEPAR	Industria farmacéutica SEPAR	10 miembros 53 centros participantes	Normativa SEPAR Libro blanco de la Tuberculosis "Controlando la Tuberculosis" www.piitbsepar.com
EMETNE-SEPAR	Área de Oncología. SEPAR	SEPAR FIS	24 centros participantes (cirujanos torácicos, oncólogos, anatomopatólogos)	1.082 casos 5 publicaciones www.separ.es

Para las siglas véase el texto.

El acceso de los investigadores a esta base de datos se realiza a través de la web SEPAR (www.separ.es) usando el link que en el Área de Oncología tiene asignado este registro.

Desde el momento de su creación, la labor realizada por EMETNE-SEPAR ha sido apoyada por el soporte científico y económico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y el del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS). EMETNE-SEPAR está interrelacionado con el Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE) de las Sociedades Españolas de Oncología Médica y Endocrinología, y participa junto a otros grupos europeos y norteamericanos, y participa de la constitución del International Registry of Neuroendocrine Lung Tumors.

Discusión

En el presente artículo se ha proporcionado información de 8 de los registros desarrollados en España sobre diversas enfermedades respiratorias (tabla 4). Estos registros engloban desde enfermedades raras, como la DAAT o la HTAP hasta procesos más comunes como la tuberculosis. Cada uno de ellos partió de circunstancias diferentes y con recursos también distintos, aunque el objetivo último de todos consiste en mejorar el tratamiento de los pacientes afectados, mediante el conocimiento de las enfermedades y la evaluación de la información que se recoge. Todos los registros han adaptado a la legislación vigente adecuada a cada proceso y se han basado en la información de los pocos casos existentes. En las enfermedades más prevalentes, su valor está en la homogeneización de criterios y el estudio de las circunstancias especiales

que quedan fuera de los ensayos clínicos. Por ejemplo, en el caso del REDAAT la población registrada representa el 3% de los individuos que se estima sufren el déficit grave en España, lo que refleja la situación de importante infradiagnóstico que existe en todo el mundo. Sin embargo, en el registro participan más de 200 médicos lo que significa que un gran número de ellos, únicamente tienen un caso y la mayoría de los neumólogos no diagnosticarán ningún caso en toda su carrera profesional. Pero si llegan a hacerlo, disponen de toda la información relativa a la situación del déficit en España: perfil de los pacientes españoles, diagnóstico, tratamientos, normativa, panel de los expertos, etc., a través de la web del registro.

En el caso del RIETE la gran cantidad de casos registrados ha permitido evaluar la enfermedad tromboembólica desde múltiples enfoques y reunir un número suficiente de casos relacionados con aspectos concretos de la enfermedad y efectos adversos de los tratamientos imposible de abordar con otras iniciativas, incluidos los ensayos clínicos.

La evolución de los registros ha conseguido que no se limiten al almacenamiento pasivo de datos, sino que su análisis ha permitido mejorar el conocimiento sobre las enfermedades estudiadas mediante la publicación de artículos de gran impacto. Mención especial merecen por su repercusión en la práctica clínica, la publicación de normativas SEPAR sobre las enfermedades estudiadas en los registros, sin los cuales su consecución habría sido mucho más difícil o imposible.

Todos los registros existentes se encuentran al amparo de las principales sociedades científicas, especialmente por su carácter de enfermedades respiratorias, la SEPAR. El papel de nuestra sociedad es determinante tanto en el establecimiento de los registros como en la regulación de su funcionamiento y

permanencia. En 2005, publicó un reglamento sobre el funcionamiento de los registros, y ha servido como interlocutor entre los profesionales que trabajan con ellos y las autoridades sanitarias cuando se le ha solicitado información al respecto, por ejemplo desde el Ministerio de Sanidad.

También es muy destacable el papel de la industria farmacéutica y en casos concretos de otras instituciones, ya que con su patrocinio ha permitido desarrollar las herramientas que han facilitado la recogida y el análisis de los datos, entre otros.

La calidad de todos queda avalada por su pertenencia a las sociedades científicas como ya se ha mencionado, que deberán continuar apostando por estas iniciativas debido al gran potencial que tienen estas bases de datos en la investigación médica que se pone de manifiesto en el volumen de bibliografía generada, y es de particular importancia en las enfermedades poco frecuentes en las que es imposible recoger de manera individual experiencia amplia por su baja prevalencia, y el desarrollo de estudios metodológicamente aceptables y potentes desde el punto de vista estadístico. Cada vez es mayor el reconocimiento del valor de los registros por la comunidad científica. Aunque estamos habituados a considerar que son los ensayos clínicos aleatorizados los que establecen la eficacia de tratamientos y procedimientos hay que tener en cuenta que no responden todas nuestras preguntas porque, por su propia definición, se realizan en condiciones muy específicas mientras que los registros, como herramienta de estudio no intervencional, aportan datos sobre «condiciones reales»²⁸⁻³⁰. Precisamente esto puede ser a la vez una limitación debido a que es inevitable que existan sesgos y factores generadores de confusión. Al igual que en los ensayos clínicos, la calidad de los datos recogidos es fundamental para aumentar la validez de los resultados extraídos, y por eso el papel de los registros en la toma de decisiones sobre tratamientos es todavía controvertido aunque de un registro complementa o aclara algunos hallazgos obtenidos en ensayos clínicos³⁰.

La supervivencia de los registros pasará por aumentar la confianza de los profesionales y las instituciones en su utilidad práctica y en la calidad de los resultados que ofrezcan. La repercusión de los registros españoles sobre enfermedades respiratorias no sólo se fundamenta en el impacto de los estudios realizados y las publicaciones, sino que la implicación de los profesionales españoles en iniciativas internacionales similares, o incluso la creación de registros con sede en nuestro país, pero con participación de otros fomentan el establecimiento de redes globales y nuestro liderazgo generando pequeñas comunidades de expertos alrededor de cada registro.

En esta línea, cada vez se hace más mención de mayor frecuencia a la relevancia de la recogida de datos de calidad en este tipo de formatos por parte de las instituciones más prestigiosas y líderes de opinión (OMS; Ministerio de Sanidad y Política Social de España, Instituto de Investigación en Enfermedades Raras-Instituto de Salud Carlos III) lo que debe motivar a los profesionales a continuar con las líneas de trabajo iniciadas, y a las instituciones a apoyarlas tanto con financiación como mediante la implementación de programas generales como la *Estrategia Nacional para las Enfermedades Raras* publicada en otoño de 2009.

En definitiva, el presente trabajo refleja la realidad de los registros de enfermedades respiratorias en España, los elementos fundamentales de su funcionamiento y su utilidad para la comunidad médica.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

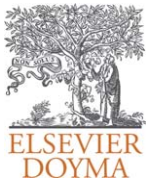
Agradecimientos

A los pacientes por su contribución a un mejor conocimiento de su enfermedad. A los profesionales implicados, por el regalo de su tiempo en la inclusión de los datos. A los representantes de las diversas compañías farmacéuticas mencionadas en este manuscrito por su profesionalidad y buen hacer. A las sociedades científicas por su apoyo y respaldo incondicional.

Bibliografía

- Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizüstun JC, Bustamante A, España P, Casas P, et al. Estado actual del tratamiento sistémico en el enfisema congénito por déficit de alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Nacional. Arch Bronconeumol. 1999;35:446-54.
- de la Roza C, Lara B, Vilà S, Miravittles M. Déficit de alfa-1-antitripsina: situación en España y desarrollo de un programa de detección de casos. Arch Bronconeumol. 2006;42:290-8.
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. Arch Bronconeumol. 2006;42:645-59.
- Lara B, de la Roza C, Vilà S, Vidal R, Miravittles M. Development and results of the Spanish registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. Int J Chron Obstr Pulm Dis. 2007;2:393-8.
- Stockley RA, Luisetti M, Miravittles M, Piitulainen E, Fernandez P, on behalf of the Alpha One International Registry (A.I.R.) group. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. Eur Respir J. 2007;29:582-6.
- Martínez García MA. Bronquiectasias: ¿todavía una enfermedad huérfana? Arch Bronconeumol. 2005;41:407-9.
- Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008;44:629-40.
- Laporte S, Mismetti P, Découssus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al., RIETE investigators. Thrombopredictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism; Findings from the registro internacionalizado de la enfermedad tromboembólica venosa (RIETE) Registry. Circulation. 2008;117:1711-6.
- Montes-Santiago J, Lado M, Guijarro R, Sanromán CM, Fernández-Capitán C, García-Bragado F, et al., Grupo RIETE. Diagnóstico actual de embolia pulmonar en España: gammagrafía de ventilación-perfusión versus tomografía computarizada helicoidal. Resultados del Servicio Nacional de Salud y del registro RIETE. Med Clin. 2008;130:568-72.
- Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí A, Sampérez LA, et al., RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost. 2008;100:26-31.
- Trujillo-Santos, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, di Micco P, Prandoni P, et al., RIETE Registry. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. Thromb Haemost. 2008;100:435-9.
- Guijarro R, Montes J, Sanromán C, Monreal M, for the RIETE investigators. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. Eur J Intern Med. 2008;19:443-6.
- Orriols R, Abu Shams K, Isidro I, Costa R, Boldu J, Rego G, et al., the Enfermedades Ocupacionales y Medioambientales (EROM) Group. Reported Occupational Respiratory Diseases in Three Spanish Regions. Am J Indust Med. 2010;53:922-30.
- Orriols R, Costa R, Albanell M, Alberti C, Castejon J, Monso E, et al., Malaltia Ocupacional Respiratoria Group (MOR). Reported occupational diseases in Catalonia. Occup Environ Med. 2006;63:225-60.
- Abú Shams K, Boldú J, Tiberio G, Tabar A, Fernández Infante B, Labarta N. Registro de enfermedades respiratorias de origen laboral en Navarra. Anales del Sistema Navarro de salud. 2005;28 Suppl 1:135-43.
- Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Rev Esp Cardiol. 2008;61:170-84. Arch Bronconeumol. 2008;44:87-99.
- López-Meseguer M, Román-Broto A, Blanco I, Escribano P, García Hernández F, Agudo J, et al. Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar: características basales de los primeros 943 pacientes incluidos. Arch Bronconeumol. 2009;45:23-4.
- Morales P, Escribano P, Blanco I, López M, Jiménez C, Barberà JA, et al. Spanish Registry of Pulmonary Arterial Hypertension (REHAP): Epidemiological analysis of patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Spain. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:A4807.
- Villena V, Pun Y-W. Pleural mesothelioma. Preliminary data of a consecutive series from 16 hospital in Madrid. Eur Respir J. 2004;24:527.

20. Pun Y-W, Villena Garrido V, Jara Chinarro B, Nieto Barbero A, Vázquez Mezquita M, Ventura Álvarez A, et al. Mesotelioma pleural maligno. Métodos diagnósticos en la Comunidad de Madrid. Arch Bronconeumol. 2006; 42:81.
21. Ruiz Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà JA, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2008;44:551–66.
22. Borrell S, Español M, Orcau A, Tudó G, March F, Caylà JA, et al. Factors associated with differences between conventional contact tracing and molecular epidemiology in study of tuberculosis transmission and analysis in the city of Barcelona, Spain. J Clin Microbiol. 2009;47:198–204.
23. Caylà J, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero J, Vidal R, García JM, et al., the Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain (Study ECUTTE). Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. Respiratory Research. 2009;10:121–5.
24. García-Yuste M, Matilla JM, Álvarez-Gago T, Duque JI, Heras F, Cerezal LJ, et al., the Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors. Spanish Multicenter Study. Ann Thorac Surg. 2000;70:258–63.
25. García-Yuste M, Molins L, Matilla JM, González-Aragoneses F, López-Pujol J, Ramos G, et al., Miembros del Estudio Multicéntrico Español de los Tumores Neuroendocrinos del Pulmón de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (EMETNE-SEPAR). Tendencias en los factores pronósticos de los tumores pulmonares neuroendocrinos. Arch Bronconeumol. 2007; 549–56.
26. González-Aragoneses F, Moreno N, Cebollero M, García-Yuste M, Cañizares MA, et al., the Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). Prognosis Significance of Synaptosin in Stage I of No Small Cells Lung Carcinoma. Cancer. 2007;110:1776–81.
27. García-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, Rodríguez JM, Ramos G, Cañizares MA, et al., Members of the Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung by the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). Typical and atypical carcinoid: analysis of the experience of the Spanish multicenter study of neuroendocrine tumors of the lung. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;31:192–7.
28. Dreyer N, Garner S. Registries for robust Evidence. JAMA. 2009;302:790–1.
29. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signals from noise. BMJ. 2007;334:349–51; Agency for Healthcare Research and Quality [revista electrónica] [consultado en agosto de 2010]. Disponible en: http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/CER_PCI_CABGMainReport.pdf.
30. Bravata DM, McDonald KM, Gienger AL. Comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass grafting for coronary artery disease. Comparative Effectiveness Review. 2007;9.



Original

Factores asociados a la evolución de la función pulmonar en pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina del registro español

Gema Tirado-Conde^a, Beatriz Lara^b, Francisco Casas^c, Ignacio Blanco^d, Ana Bustamante^e, Sergio Cadenas^f, María Teresa Martínez^g, Lourdes Lázaro^h, María Torresⁱ, José María Hernández Pérez^j, Rafael Vidal^k y Marc Miravittles^{a,*}

^a Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Hospital Clinic, Barcelona, España

^b Servei de Pneumologia, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, Lleida, España

^c Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^d Investigador de la Oficina Biomédica (OIB) del Principado de Asturias, España

^e Sección de Neumología, Hospital Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, España

^f Servicio de Neumología, Hospital Universitario, Salamanca, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^h Servicio de Neumología, Complejo Asistencial Universitario de Burgos (CHAUB), Burgos, España

ⁱ Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), Vigo, España

^j Sección de Neumología, Hospital General de La Palma, Santa Cruz de Tenerife, España

^k Servicio de Neumología, Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de marzo de 2011

Aceptado el 3 de junio de 2011

On-line el 27 de julio de 2011

Palabras clave:

Déficit de alfa-1-antitripsina

Registros

Función pulmonar

Tabaquismo

R E S U M E N

Introducción: El presente estudio pretende describir las características de los pacientes diagnosticados de déficit grave de alfa-1-antitripsina (AAT) en España, calcular la tasa de descenso del FEV1 con y sin tratamiento sustitutivo, e identificar factores asociados a una tasa de descenso acelerada del FEV1.

Método: Estudio retrospectivo de la evolución de los individuos con déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) incluidos en el registro español. La variable principal evaluada en el estudio fue la tasa anual de descenso del FEV1.

Resultados: Se identificaron 303 pacientes con DAAT grave y fenotipo Pi ZZ. Se dispuso del seguimiento espirométrico de 117 pacientes. Ser fumador activo o ex fumador frente a nunca fumador (odds ratio [OR] = 10,31; intervalo de confianza (IC) del 95% = 1,8-58,8; p = 0,008) y tener un mayor FEV1(%) posbroncodilatador (OR = 1,03; IC del 95% = 1,005-1,06; p = 0,018), se asociaron de manera independiente a una tasa más acelerada de descenso del FEV1. Se apreció una tendencia entre tener un índice de masa corporal (IMC) bajo y experimentar una mayor tasa de deterioro del FEV1 (OR = 1,14; IC del 95% = 0,98-1,33; p = 0,085).

Conclusiones: Ser fumador o ex fumador, tener una función pulmonar preservada y un bajo IMC fueron los principales factores de riesgo asociados a una tasa acelerada de descenso del FEV1. Este hallazgo justificaría la necesidad de efectuar un seguimiento estrecho de los pacientes jóvenes con un FEV1 más preservado.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Factors Associated with the Evolution of Lung Function in Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Spanish Registry

A B S T R A C T

Introduction: The present study intends to describe the characteristics of patients diagnosed with severe alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) in Spain, to observe the rate of decline in forced expiratory volume in 1 second (FEV1) with and without substitutive therapy, and to identify factors associated with a rapid rate of decline in FEV1.

Keywords:

Alpha-1 antitrypsin deficiency

Registers

Lung function

Smoking

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcm@separ.es (M. Miravittles).

Method: A retrospective study of the evolution of individuals with AATD was carried out based on data collected from the Spanish registry. The primary response variable was the annual rate of decline in FEV1, calculated using the baseline and last postbronchodilator FEV1 values in an endpoint analysis.

Results: 303 patients with severe AATD and Pi ZZ phenotype were identified. Follow-up spirometric data were collected for 117 subjects. Being a smoker or ex-smoker versus never smoker (odds ratio [OR] = 10.31; 95% confidence interval (CI) = 1.8-58.8; $p = 0.008$) and having a higher baseline postbronchodilator FEV1 (% predicted) (OR = 1.03; 95% CI = 1.005-1.06; $p = 0.018$) were independently associated with a more rapid rate of decline in FEV1. There was also a trend towards a relationship between low body mass index (BMI) and a greater rate of deterioration in lung function (OR = 1.14; 95% CI = 0.98-1.33; $p = 0.085$).

Conclusion: Being a smoker or ex-smoker, greater baseline lung function, and low BMI were the main risk factors associated with an accelerated rate of decline in FEV1. This finding warrants the close observation of younger patients with a better-preserved FEV1.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La alfa-1-antitripsina (AAT) es una glucoproteína altamente pleomórfica, perteneciente a la super familia de las serpinas, con más de 100 variantes cuya principal característica es su función antiproteasa, especialmente antielastasa del neutrófilo^{1,2}.

El alelo normal, presente en más del 90% de la población, se denomina Pi*M. Las variantes alélicas deficitarias más frecuentes son la Pi*S y la Pi*Z, las cuales son responsables de la producción de proteínas anormales que polimerizan dentro de los hepatocitos; así, los niveles plasmáticos se encuentran disminuidos de forma marcada en los sujetos portadores de un alelo, y especialmente de 2 alelos deficitarios Z^{3,4}. El déficit de AAT (DAAT) es uno de los trastornos genéticos más comunes. Es el principal factor genético que contribuye al desarrollo de enfisema pulmonar en adultos, ya que la ausencia de AAT ocasiona un desequilibrio a favor de las proteasas, que causan daño tisular.

El DAAT, definido por unas concentraciones séricas de AAT inferiores al 35% de la normal, es una enfermedad rara que afecta a 1 de cada 2.000-5.000 individuos de raza caucasiana originarios del norte, del centro y del oeste de Europa⁵. Como ocurre con otras enfermedades raras, se han desarrollado registros de pacientes con la finalidad de recoger información y, de esta manera, mejorar el conocimiento de la enfermedad. Aunque los ensayos clínicos aleatorizados son considerados el patrón oro para establecer las intervenciones más eficaces, la información procedente de los registros y de otros estudios observacionales puede emplearse para completar importantes lagunas que, de lo contrario, quedarían descubiertas porque los ensayos clínicos no recogen situaciones de la vida real⁶.

Los registros poblacionales de DAAT a nivel mundial (Alpha One International Registry [AIR], el registro del National Heart, Lung and Blood Institute [NHLBI] en Estados Unidos y el Alpha One Foundation Research Network Registry [AOF-RNR]) han demostrado que la principal característica clínica de esta enfermedad es la disnea de esfuerzo^{7,8} y que la mayoría de pacientes son diagnosticados cuando ya han desarrollado enfermedad pulmonar grave, generalmente a una edad más precoz que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sin DAAT.

La evolución en términos clínicos y la esperanza de vida están directamente relacionadas con la pérdida acelerada de volumen directamente forzada en el primer segundo (FEV1) y se ha descrito que el deterioro de la función pulmonar es más rápido en individuos con DAAT que en pacientes EPOC sin DAAT⁹⁻¹³.

Varios estudios han mostrado que el tabaquismo y las agudizaciones respiratorias son los principales factores relacionados con el deterioro del FEV1 y han sugerido que el tratamiento sustitutivo (administración intravenosa de AAT purificada procedente de donantes de sangre y capaz de mantener los niveles plasmáticos de AAT por encima de 80 mg/dl) podría frenar el descenso del FEV1,

reducir la frecuencia de las exacerbaciones e incluso frenar la pérdida de densidad pulmonar¹⁴⁻¹⁷.

La historia natural del DAAT no es del todo bien conocida. Su repercusión y las series existentes no es homogénea en todos los individuos y las series existentes incluyen poblaciones muy diversas y en ocasiones reducidas¹⁸. Las instituciones sanitarias y las sociedades científicas reconocen que la creación de registros de enfermedades raras es una estrategia imprescindible para poder desarrollar estudios clínicos y así poder esclarecer la historia natural de estas enfermedades. El registro español de pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina o REDAAT recoge datos clínicos y funcionales de la población española con DAAT. El REDAAT es un registro de alcance nacional y se fundó en 1993 como grupo de trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)¹⁹.

El presente estudio describe la evolución del FEV1 en pacientes pertenecientes al REDAAT, centrándose en los parámetros que potencialmente podrían tener un valor predictivo de un deterioro rápido de la función pulmonar²⁰.

Método

A partir de la información recogida en la base de datos del REDAAT, realizamos un estudio retrospectivo en pacientes con DAAT. Los objetivos de este estudio fueron: a) describir las características de los pacientes diagnosticados de DAAT en España; b) observar la tasa de descenso del FEV1 de los pacientes que habían estado o están actualmente en tratamiento sustitutivo y los que no, y c) identificar los factores asociados a una mayor tasa de descenso del FEV1.

Participantes

Los datos que se incluyen en este estudio proceden de los sujetos con DAAT incluidos en el REDAAT. Se puede acceder al REDAAT a través de su página web (www.redaat.es), que cumple todos los requisitos relacionados con la protección de datos personales de acuerdo con la legislación española. Su página tiene la certificación como Web Médica Acreditada por la comisión del Colegio de Médicos de Barcelona. Aunque la recomendación del REDAAT es incluir datos sobre las visitas de seguimiento de forma semestral, no se dispone del seguimiento evolutivo de la mayoría de los individuos registrados. Para lograr los objetivos del estudio, se contactó con todos los médicos colaboradores del registro por correo postal, correo electrónico y/o teléfono para solicitar datos relativos al seguimiento de sus pacientes. Los datos así obtenidos fueron incluidos de manera anónima a una base de datos en formato Access, y se comprobó su calidad y la frecuencia de datos ausentes. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, las guías de buena práctica en investigación epidemiológica y las regulaciones locales para el empleo de bases de datos de estudios.

Los criterios de inclusión del estudio fueron: a) déficit grave de AAT, demostrado por unos niveles séricos de AAT inferiores a 50 mg/dl con fenotipo Pi ZZ u otras variantes alélicas deficitarias, tales como Pi_{Barcelona}²¹, y b) disponer de al menos 2 espirometrías en un intervalo temporal de más de 6 meses con el fin de analizar la tasa de descenso del FEV1. Los criterios de exclusión fueron la presencia de otros fenotipos deficitarios no graves, pacientes heterocigotos Pi MZ, Pi MS, Pi SZ, y pacientes que se habían sometido a trasplante o cirugía de reducción de volumen pulmonar.

Mediciones

La base de datos del REDAAT contiene las mismas variables que el registro internacional (Alpha One International Registry [AIR])⁸ e incluye parámetros sociodemográficos (tales como edad, sexo, peso, hábito tabáquico y tasa de consumo acumulado de tabaco), la razón para la determinación de niveles de AAT en función de: existencia de alguna patología relacionada (enfermedad pulmonar, enfermedad hepática, otra), existencia de antecedentes familiares o motivado por programas de cribado poblacional.

Las espirometrías se realizaron en cada centro participante y fueron revisadas y remitidas por especialistas en Neumología. Las medidas repetidas para cada paciente se realizaron siempre en el mismo centro.

También se recogió información de las siguientes variables clínicas: presencia de enfisema, bronquiectasias y asma; edad de instauración de los síntomas; semiología principal, e historia de neumonía. Entre las comorbilidades más relevantes se incluyeron diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular e insuficiencia renal o hepática según la codificación de CIE-9. La base de datos comprende datos terapéuticos relacionados con la enfermedad pulmonar (tratamiento farmacológico y oxigenoterapia crónica) y procedimientos tales como trasplante pulmonar o hepático y cirugía de reducción de volumen pulmonar.

También se documentó si el paciente había recibido alguna vez o estaba recibiendo tratamiento sustitutivo. En España, las indicaciones de tratamiento sustitutivo son las siguientes: déficit grave de AAT (fenotipo ZZ u otra variante rara deficitaria) con función pulmonar deteriorada o evidencia de una pérdida acelerada de función pulmonar medidos por espirometría forzada²². Sobre la base de estudios farmacocinéticos, las dosis recomendadas son 60 mg/kg/7 días, 120 mg/kg/15 días y 180 mg/kg/21 días, con ajuste de dosis en función de los niveles de AAT plasmáticos²³.

Análisis estadístico

La variable principal a analizar fue la tasa anual de descenso del FEV1 expresada en ml/año. Para el análisis de esta variable se calculó la diferencia entre FEV1 final y basal (Δ FEV1 final-basal). La diferencia, obtenida en ml, se dividió por el número de meses de seguimiento y se multiplicó por 12 para obtener la caída en ml/año, en un análisis inicial-final, según el método utilizado en el estudio de Dirksen et al.²⁴. El valor basal se definió como el mayor de las primeras 2 mediciones, espaciadas por menos de 6 meses, dado que se observó que algunos pacientes experimentaron una mejoría significativa en la función pulmonar en el intervalo de tiempo entre 2 espirometrías consecutivas debido a la optimización del tratamiento de la EPOC posterior a su diagnóstico.

Las características basales se describieron en tablas de frecuencia (variables categóricas) y medidas de tendencia central o dispersión (variables continuas). Debido al pequeño tamaño muestral se emplearon test no paramétricos. Los variables continuas se compararon mediante el test de la U de Mann Whitney o los test de Wilcoxon/Kruskal-Wallis (método de análisis de la varianza empleando test no paramétricos) en función de los grupos de

comparación. Las variables categóricas se compararon empleando la χ^2 o la prueba exacta de Fisher.

Así mismo, se efectuó un análisis multivariante para identificar factores asociados con el descenso rápido de la función pulmonar mediante un modelo de regresión logística por pasos (*stepwise*). Para ello se creó la variable principal clasificando la muestra como el subgrupo de pacientes con pérdida acelerada (agrupando los valores inferiores al valor correspondiente al primer tercil) o pérdida lenta (valores superiores al valor correspondiente al tercer tercil). Se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, FEV1 basal pos-broncodilatador (en % sobre el teórico), tabaquismo (activo o ex fumador) frente a nunca fumador, índice de masa corporal (IMC), historia de asma o neumonía, número de años de seguimiento, número de mediciones del FEV1 a lo largo del seguimiento, y el hecho de haber recibido o no tratamiento sustitutivo. El análisis estadístico se llevó a cabo con la versión 17 del programa SPSS® y el nivel de significación estadística fijado previamente fue de 0,05.

Resultados

Características basales

De la población de 348 pacientes incluidos en el registro español entre 1993 y junio de 2009, se identificaron 303 pacientes con fenotipo Pi ZZ. De estos, 194 (64%) eran hombres. La edad media fue de 54,9 años (DE = 14 años), y la edad media en el momento del diagnóstico, 44,1 años (DE = 14,7 años). Un total de 101 pacientes (33,3%) nunca fueron fumadores. La mayoría (68,8%) eran casos índice (diagnosticados tras un estudio a raíz de su patología pulmonar) y 59 (19,6%) fueron detectados por estudio familiar. Los pacientes mostraron una FEV1 basal de 1,91 L (DE = 1,1 l) o 63,3% (DE = 31%) de su FEV1 teórico. La prevalencia de comorbilidad significativa fue muy baja, tan solo 16 casos (5,3%), de los cuales 11 refirieron sufrir comorbilidad cardíaca (3,6%).

Un total de 109 pacientes (36%) habían recibido tratamiento sustitutivo en algún momento del período de seguimiento y 33 pacientes fallecieron durante el mismo (10,9%), con una edad media en el momento de la muerte de 59,2 años (DE = 10,1 años). Las características basales de la población se presentan en la tabla 1.

Comparación de los pacientes con y sin seguimiento espirométrico

Se obtuvieron 2 o más determinaciones del FEV1 en una muestra de 117 pacientes (38,6% del total). En la tabla 1 se muestran las características demográficas y clínicas distintivas entre los pacientes con y sin datos de seguimiento funcional. Pocas variables mostraron diferencias significativas entre los pacientes con o sin seguimiento, incluso su FEV1 basal prebroncodilatador (en % del teórico) (60,4% [DE = 30,8%] frente a 64,9% [DE = 31,1%]; $p = 0,23$, respectivamente) no fue significativamente diferente. Los pacientes con seguimiento espirométrico mostraron en cambio mayor probabilidad de haber sido diagnosticados por cribado familiar (23,9% frente a 16,8%; $p = 0,017$) y experimentaron una mayor prevalencia de enfisema y bronquiectasias en comparación con los pacientes sin seguimiento espirométrico.

Tratamiento sustitutivo

De los 117 pacientes con datos espirométricos, 50 (42,7%) recibieron tratamiento sustitutivo en algún momento de su evolución. La tabla 2 resume las características de los pacientes con y sin tratamiento sustitutivo. Los pacientes en tratamiento sustitutivo fueron con mayor frecuencia hombres, tuvieron también mayor frecuencia de enfermedad pulmonar, particularmente enfisema, y mostraron

Tabla 1
Características basales de los pacientes en función del seguimiento

	Con seguimiento (N = 117)	Sin seguimiento (N = 186)	Total (N = 303)	P
Datos sociodemográficos				
Hombres, %	54,7	69,9	64	0,01
Edad, media (DE)	55 (13,3)	55,2 (14,4)	55 (14)	0,58
IMC (kg/m ²), media (DE)	24,9 (6,4)	25,1 (4)	25 (4)	0,43
Edad en el momento del diagnóstico, media (DE)	43 (16)	45 (15)	44 (14,7)	0,28
Hábito tabáquico, %				
Fumadores activos	7,7	5,4	6,3	
Ex fumadores	61,5	59,7	60,4	0,59
Nunca fumadores	30,8	34,9	33,3	
Paquetes-año, media (DE)	41,6 (20,8)	38,9 (21,3)	40(21, 1)	0,56
Motivo de determinación de AAT				
Enfermedad pulmonar	67,5	69,6	68,8	0,017
Cribado familiar	23,9	16,8	19,6	
Principal neumatía				
Enfisema	77,8	64	69,3	0,003
Bronquiectasias	33,3	22,6	26,7	0,007
Asma	17,1	14,5	15,5	0,23
Síntoma principal				
Disnea de esfuerzo	67,3	66,7	66,9	0,58
Tos	14,9	16,7	15,9	0,63
Historia de neumonía	24,8	21	22,4	0,16
Tratamiento, %				
Broncodilatador	81,2	58,5	75,6	0,05
Oxigenoterapia	11,1	14,5	13,2	0,21
Tratamiento sustitutivo	42,7	31,7	36	0,05
Trasplante pulmonar	0,9	3,8	2,6	0,15
Trasplante hepático	0	1,1	0,7	0,13
Función pulmonar, media (DE)				
<i>Prebroncodilatador</i>				
FVC, l	3,21 (1,22)	3,33 (1,27)	3,28(1,25)	0,49
FVC %	79,7 (22)	78,9 (24,2)	79,3(23,3)	0,81
FEV1, l	1,75 (0,97)	2 (1,12)	1,91(1,1)	0,13
FEV1%	60,4 (30,8)	64,9 (31,1)	63,3(31)	0,23
FEV1/FVC	57,4 (24)	64,8 (23)	61,8(24)	0,03
<i>Posbroncodilatador</i>				
FVC, l	3,22 (1,21)	3,35 (1,26)	3,3(1,24)	0,41
FVC %	79,2 (22,6)	79,7 (24,5)	79,5(23,7)	0,93
FEV1, l	1,77 (0,99)	2,07 (1,18)	1,96(1,12)	0,04
FEV1%	60,6 (31)	67,1 (31,5)	64,6(31,4)	0,08
FEV1/FVC	57,2 (24)	64,7 (21)	61,5(23)	0,01
Exitus,%	9,4	11,8	10,9	0,71
Edad al morir, media (DE)	62,9 (9,3)	57,3 (10,2)	59,2(10,1)	0,51

AAT: alfa-1-antitripsina; IMC: índice de masa corporal; FEV1: volumen espiratorio forzado máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

mayor prevalencia de disnea de esfuerzo. Así mismo, se observó una incidencia más alta de neumonía, un mayor uso de broncodilatadores y demás medicación respiratoria, y una mayor probabilidad de recibir oxigenoterapia domiciliar.

La función pulmonar fue peor en los pacientes que recibieron tratamiento sustitutivo, con un FEV1(%) medio de 43,5% (DE = 18,8%) en comparación con el valor observado en los que no recibieron tratamiento sustitutivo, que fue del 72,2% (DE = 32,1%) ($p < 0,001$). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos respecto a la tasa de descenso del FEV1, tanto pre como posbroncodilatador (tabla 2).

Tasa de deterioro del FEV1

De los 117 pacientes con seguimiento espirométrico, 16 fueron excluidos para el análisis de la variable principal, bien porque sus determinaciones no estaban espaciadas al menos 6 meses, o no se llevó a cabo en la determinación. Por lo tanto, este análisis se llevó a cabo en 101 pacientes (33,3% del total de la población y 83,3% de los que disponían de seguimiento).

El tiempo medio de seguimiento fue 4,7 años (DE = 3,6 años) y el promedio de mediciones del FEV1 por paciente fue de 3,1 (DE = 2,5).

El cambio medio observado en el FEV1 fue +6,9 ml/año, con una amplia variabilidad (DE = 154 ml/año).

Para el análisis de los factores asociados a una tasa rápida de descenso del FEV1, la población se dividió en 3 terciles según su tasa de descenso del FEV1 posbroncodilatador. El primer tercil o «declinadores rápidos» experimentaron una tasa media de descenso del FEV1 de -101,6 ml/año (DE = 42,6 ml/año), el tercer tercil o «declinadores lentos» experimentaron una tasa de descenso de FEV1 «positiva» (ganancia) de +106,4 ml/año (DE = 218 ml/año), y el tercil intermedio mostró una tasa de media de descenso de su FEV1 de -28,4 ml/año (DE = 14 ml/año). Para analizar las características de los pacientes con diferentes tasas de descenso de la función pulmonar se compararon las características de los pacientes declinadores rápidos y lentos (primer y tercer tercil) (tabla 3).

Se apreciaron pocas diferencias entre los pacientes que experimentaron una «caída rápida» frente a los que mostraron una «caída lenta». En el primer grupo había menos fumadores (18,2% frente a 35,3%; $p = 0,09$) y la edad fue menor (38,6 años frente a 43,3 años; $p = 0,034$). La función pulmonar basal, representada por el FEV1 (%) medio prebroncodilatador fue similar en ambos grupos: «caída rápida», 62,7% (DE = 28,2%) frente a «caída lenta», 59,4% (DE = 31%); $p = 0,57$.

Tabla 2
Pacientes con seguimiento: comparación en función de la prescripción de tratamiento sustitutivo

	Tratamiento sustitutivo (N = 50)	Sin tratamiento sustitutivo (N = 67)	p
Datos sociodemográficos			
Hombres, %	64	47,8	0,08
Edad, media (DE)	58,3 (10,4)	52,6 (14,5)	0,01
IMC (kg/m ²), media (DE)	25,1 (4,7)	24,8 (4)	0,88
Edad en el momento del diagnóstico, media (DE)	45,7 (9,4)	40,2 (16,5)	0,2
Hábito tabáquico, %			
Fumadores activos	4	10,4	0,19
Ex fumadores	70	55,2	
Nunca fumadores	26	34,3	
Paquetes-año, media (DE)	44,9 (23,2)	38,3 (17,6)	0,3
Motivo para la determinación de AAT			
Enfermedad pulmonar	78	59,7	0,08
Cribado familiar	18	28,4	
Principal neumopatía			
Enfisema	92	67,2	0,001
Bronquiectasias	44	25,4	0,07
Asma	20	14,9	0,77
Síntomas principales			
Disnea de esfuerzo	72,9	62,3	0,04
Tos	72,5	17	
Neumonía	34	17,9	
Tratamiento, %			
Broncodilatadores	98	68,7	<0,001
Oxigenoterapia	18	6	0,04
Tratamiento sustitutivo	100	0	
Trasplante pulmonar	0	1,5	0,34
Función pulmonar, media (DE)			
<i>Prebroncodilatador</i>			
FVC, l	2,7 (1,04)	3,55 (1,2)	0,002
FVC %	67,3 (17,2)	88,1 (21)	<0,001
FEV1, l	1,22 (0,48)	2,13 (1,06)	<0,001
FEV1%	43,5 (18,8)	72,2 (32,1)	<0,001
FEV1/FVC	49 (23)	63 (23)	0,008
<i>Posbroncodilatador</i>			
FVC, l	2,67 (1,01)	3,63 (1,19)	<0,001
FVC %	66,2 (18,3)	89 (20,7)	<0,001
FEV1, l	1,24 (0,51)	2,18 (1,8)	<0,001
FEV1%	43,9 (19,3)	73,5 (32,1)	<0,001
FEV1/FVC	50 (23)	62 (23)	0,009
<i>Seguimiento</i>			
Número de años, media (DE)	5,4 (4,2)	4,2 (3)	0,26
Número de visitas registradas durante el seguimiento, media (DE)	3,1 (2,7)	3,2 (2,4)	0,55
Exitus, %	10	9	
<i>Descenso del FEV1 (ml/año), media (DE)</i>			
Prebroncodilatador	-12,4 (154,7)	+6,4 (163,4)	0,72
Posbroncodilatador	-14,4 (111,8)	-1,2 (181,7)	0,61

AAT: alfa-1-antitripsina; IMC: índice de masa corporal; FEV1: volumen espiratorio forzado máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

En el modelo de regresión logística por pasos (*stepwise*), con la variable dependiente «caída rápida», las siguientes variables se asociaron de manera significativa e independiente con una tasa de deterioro del FEV1 más acelerada: a) ser fumador o exfumador frente a no fumador (OR=10,31; intervalo de confianza (IC) del 95%=1,8-58,8; p=0,008) y b) tener un mayor FEV1 (%) o posbroncodilatador basal (OR=1,03; IC del 95%=1,005-1,06; p=0,018). Además, se apreció una tendencia a la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y el hecho de experimentar una mayor tasa de pérdida de función pulmonar, que no llegó al nivel de significación estadística (OR=1,14; IC del 95%=0,98-1,33; p=0,085) (tabla 4). Para validar el modelo se empleó la prueba de Hosmer-Lemeshow, cuyo resultado confirmó la bondad del ajuste con un valor de p de 0,29 (si p>0,05, se acepta la hipótesis nula).

Discusión

Este estudio retrospectivo realizado a partir de los datos incluidos en el REDAAT ha mostrado que existe una gran variabilidad en la tasa anual de caída del FEV1 en pacientes con DAAT y que los factores de riesgo asociados a una tasa acelerada de descenso del FEV1 fueron la historia de tabaquismo, una mejor función pulmonar al iniciar el seguimiento y un bajo IMC. Cuando se procedió a comparar la tasa de descenso del FEV1 en los pacientes que recibieron alguna vez o recibieron tratamiento sustitutivo frente a los que nunca lo recibieron, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en su tasa anual de caída del FEV1.

Todavía no ha sido posible reclutar el número suficiente de pacientes con DAAT para llevar a cabo un estudio aleatorizado, con suficiente potencia estadística, para demostrar la eficacia del

Tabla 3
Pacientes con seguimientos registrados: comparación entre los pacientes con pérdida acelerada y pérdida lenta

	Pérdida acelerada (N = 33)	Pérdida lenta (N = 34)	p
Datos sociodemográficos			
Hombres, %	54,5	61,8	0,55
Edad, media (DE)	51,4 (11,8)	54,4 (15,4)	0,24
IMC (kg/m ²), media (DE)	25 (3,7)	23,7 (3,7)	0,23
Edad en el momento del diagnóstico, media (DE)	39,7 (12,6)	41,9 (15,5)	0,58
Hábito tabáquico, %			
Fumador activo	15,2	2,9	
Ex fumador	66,7	61,8	0,09
Nunca fumador	18,2	35,3	
Paquetes-año, media (DE)	39,6 (13,5)	44,4 (22,2)	0,58
Motivo para la determinación de AAT			
Neuropatía	60,6	73,5	0,49
Cribado familiar	33,3	20,6	
Principal neopatía			
Enfisema	84,8	76,5	0,65
Bronquiectasias	27,3	35,3	0,66
Asma	21,2	17,6	0,93
Síntoma principal			
Disnea de esfuerzo	63,3	75	0,55
Tos	10	14,3	0,32
Neumonía	27,3	20,6	0,59
Tratamiento, %			
Broncodilatador	84,8	82,4	0,61
Oxigenoterapia	3	8,8	0,59
Tratamiento sustitutivo	30,3	38,2	0,49
Trasplante pulmonar	3	0	0,17
Función pulmonar, media (DE)			
<i>Prebroncodilatador</i>			
FVC, l	3,62 (1,12)	3,49 (1,38)	0,67
FVC %	84,8 (19,7)	82,2 (24,5)	0,68
FEV1, l	1,99 (0,91)	1,83 (1,18)	0,23
FEV1%	62,7 (28,2)	59,4 (31)	0,57
FEV1/FVC	59,7 (26,2)	54,2 (25,2)	0,19
<i>Posbroncodilatador</i>			
FVC, l	3,48 (1,36)	3,62 (1,03)	0,24
FVC %	84,4 (18,3)	82,2 (24,6)	0,71
FEV1, l	2,08 (0,9)	1,8 (1,22)	0,05
FEV1%	65,5 (27,4)	58 (31,8)	0,17
FEV1/FVC	59,6 (19,7)	52,8 (25,7)	0,1
Exitus, %	12,1	11,8	0,88
Edad al morir, media (DE)	64,3 (7,4)	63,7 (15,7)	1
Seguimiento			
Número de años, media (DE)	3,4 (2,5)	4,7 (3,7)	0,17
Número de visitas registradas durante el seguimiento, media (DE)	3,2 (2,3)	2,9 (2,2)	0,58
<i>Descenso de FEV1 (ml/año), media (DE)</i>			
Prebroncodilatador	-92,4 (99,6)	+102 (210,4)	<0,001
Posbroncodilatador	-101,6 (42,6)	+106,4 (218,6)	<0,001

AAT: alfa-1 antitripsina; IMC: índice de masa corporal; FEV1: volumen espiratorio forzado máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

tratamiento sustitutivo en reducir la velocidad de deterioro de la función pulmonar. Con la finalidad de superar las dificultades metodológicas planteadas debido a la baja prevalencia del DAAT y la probabilidad tan variable de desarrollar síntomas relacionados a pesar de padecer el DAAT, se han creado un serie de registros para recoger y analizar datos clínicos de individuos con DAAT ajustándose a la vida real^{8,25,26}. Estos registros brindan la oportunidad de evaluar grandes cohortes de individuos de una manera lo largo experimental y más próxima a las condiciones reales, a lo largo de periodos de tiempo. Sus criterios de exclusión son menos estrictos que los ensayos clínicos, y no existe el requisito de la prescripción de un determinado tratamiento para la participación de los individuos incluidos. En consecuencia, los estudios observacionales con pacientes reclutados en registros han permitido investigar el impacto del tratamiento sustitutivo sobre la velocidad de caída del FEV1 y sobre la supervivencia^{7,17,27,28}.

Los registros de DAAT pueden tener diferentes objetivos y examinar poblaciones no homogéneas para esta alteración genética. Por ejemplo, el NHLBI Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry se fundó en 1988 con el objetivo de caracterizar el curso clínico de esta enfermedad en 1.000 individuos con DAAT empleando los datos recogidos a lo largo de 7 años en centros de Estados Unidos y Canadá²⁵. Las tasas de descenso de la función pulmonar y de supervivencia fueron aspectos claves evaluados en este registro. Un segundo registro de gran magnitud, el AOF-RNR, se creó en el año 2000 por iniciativa de una fundación de pacientes con el objetivo (Alpha One Foundation, Miami, Estados Unidos) con el objetivo de describir la mayor población posible de individuos deficientes para facilitar futuros estudios clínicos²⁶. El fenotipo de los pacientes incluidos en el AOF-RNR fue reportado por los propios pacientes y, en consecuencia, el registro contiene pacientes con genotipos sin confirmar. El AIR (Alpha-1 Internacional Registry) se fundó en 1998 en respuesta a las recomendaciones de la Organización Mundial

Tabla 4

Identificación de variables asociadas al descenso del FEV1 posbroncodilatador mediante análisis de regresión logística por pasos (Stepwise Logistic Regression Analysis)

Variable	OR	IC del 95%	Valor de p
Hábito tabáquico (activo y ex fumador frente a nunca fumador)	10,31	1,85-58,82	0,008
FEV1 posbroncodilatador basal (% predicho)	1,03	1,005-1,06	0,018
IMC	1,14	0,98-1,33	0,085

IMC: índice de masa corporal; FEV1: volumen espiratorio forzado máximo en el primer segundo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

de la Salud⁸. El objetivo de esta iniciativa fue crear una base de datos común y centralizada para obtener conocimiento acerca del DAAT mediante la recogida de datos de pacientes de más de 20 países participante. Con 2.627 sujetos reclutados hasta 2006, AIR es el más extenso y contiene el mayor volumen de datos clínicos y demográficos de individuos con DAAT⁸.

El registro español de pacientes con DAAT se fundó en 1993 con los objetivos de: a) conocer las características y la frecuencia del DAAT en España; b) establecer normativas adaptadas a nuestro entorno sobre el tratamiento y el seguimiento de pacientes con el déficit; c) ofrecer información a los médicos que tratan a estos pacientes en toda España; d) incrementar el conocimiento y el interés por esta enfermedad e intentar disminuir el infradiagnóstico y el retraso en el diagnóstico, y e) ofrecer soporte técnico para la determinación del fenotipo Pi y, si fuera necesario, del genotipo en los individuos con sospecha del déficit^{19,20,29}.

La población analizada en este estudio incluía solo pacientes con DAAT grave. Se analizaron bases de datos y se incluyeron solo pacientes con DAAT características basales reportadas en los registros AIR, NHLBI y AOF-RNR. En la población española, el 64% resultaron ser hombres, en comparación con 56%, que es la media en el resto de registros. Del mismo modo, la edad media de los pacientes de la población española fue ligeramente superior comparada con otros registros (55 años frente a 46-50 años, respectivamente). La proporción de pacientes identificados por estudio familiar fue similar en el NHLBI, en el AIR y en el registro español⁸. En este último, el 6% eran fumadores activos, a diferencia de los registros AIR, NHLBI y AOF-RNR, en los que se describió el 10, el 8 y el 2%, respectivamente. La baja tasa de tabaquismo observada en el registro del AOF-RNR podría reflejar un mayor grado de concienciación acerca de los riesgos asociados al tabaco en los propios pacientes que padecen DAAT⁸. El FEV1 (%) medio fue inferior en la población del NHLBI en comparación con la población española (47% frente a 63%), y la mayoría de pacientes del registro NHLBI estaban recibiendo o habían recibido previamente tratamiento sustitutivo (66% frente al 36%, respectivamente)^{7,30}.

El método utilizado para calcular la tasa de caída de la función pulmonar se basa en la medición de los dos valores extremos en el seguimiento. Este método ha sido utilizado en un ensayo clínico con AAT intravenosa junto con un método de regresión lineal, y ambos ofrecieron resultados similares²⁴, por lo que hemos adoptado el método de *end-point analysis*. Los hallazgos encontrados en nuestro análisis de regresión logística —que ser fumador y tener una mayor FEV1 basal posbroncodilatador estarían significativa e independientemente asociados a una tasa más rápida de descenso del FEV1— son observaciones importantes de este estudio. Los resultados están en concordancia con los hallazgos de estudios previos. Tanto en el registro NHLBI⁷ como en el registro sueco de DAAT³¹ se apreció un deterioro más rápido de los fumadores y nunca fumadores, mientras que Dawson et al.³² han demostrado que el deterioro del FEV1 es mayor en individuos con peor FEV1 posbroncodilatador. Además, Dawkins et al. observaron un mayor grado de descenso de la

función pulmonar en individuos con enfermedad moderada-grave en comparación con aquellos con afectación muy grave³³.

Los resultados, asimismo, mostraron una tendencia a la asociación entre un bajo IMC y la probabilidad de experimentar una tasa de descenso más rápida del FEV1³³. De forma consistente, estudios previos han demostrado que un IMC bajo es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con DAAT³⁴.

Diversos estudios han mostrado que el tratamiento sustitutivo puede enlentecer la tasa de descenso de la función pulmonar^{7,17,27,28}, reducir la pérdida de tejido pulmonar y la progresión del enfisema²⁴, y aumentar la supervivencia en pacientes con DAAT⁷. En el registro español, sin embargo, no se apreció una diferencia significativa en la tasa de descenso del FEV1 en función de que los pacientes recibieran o no tratamiento sustitutivo. Aunque este podría ser un hallazgo inesperado, es importante reconocer que ambos grupos tenían características basales considerablemente distintas. Los pacientes que recibían tratamiento sustitutivo eran con mayor frecuencia hombres con enfermedad pulmonar y con mayor disnea de esfuerzo que los que no recibían tratamiento sustitutivo. Además, los pacientes con tratamiento sustitutivo tuvieron mayor incidencia de neumonía, mayor utilización de medicación para su enfermedad respiratoria y mayor uso de oxigenoterapia crónica domiciliaria. También el FEV1 medio de los pacientes en tratamiento sustitutivo fue significativamente inferior al del grupo que no recibió tratamiento sustitutivo. Las diferencias entre los grupos en condiciones basales excluyen la posibilidad de una evaluación fiable de los efectos del tratamiento sustitutivo en la tasa de descenso del FEV1, y es un ejemplo más de los retos que se deben afrontar al interpretar datos derivados de estudios observacionales como los registros. Por ejemplo, la decisión de la prescripción corresponde a cada médico en función de la gravedad y del pronóstico de cada paciente, lo cual puede derivar en un sesgo por indicación al asignar el tratamiento de forma preferente a los pacientes más graves o con más factores de riesgo de mal pronóstico. De igual modo, no es posible analizar la influencia de la medicación respiratoria sobre la caída del FEV1 ya que existe un sesgo de indicación, al prescribir más medicación a los pacientes más graves o que presentan una peor evolución clínica. En este estudio no fue posible evaluar la influencia de otras estrategias de tratamiento como la rehabilitación respiratoria, ya que esta variable no fue incluida en la base de datos original del registro internacional.

Otros factores, tales como las infecciones respiratorias y la edad, pueden modular el deterioro de la función pulmonar a lo largo del tiempo, aunque con una menor intensidad. El papel que desempeñan estos factores no es tan importante como el tabaquismo y es necesario estudiar grandes cohortes de pacientes para observar su posible impacto.

Además de las limitaciones derivadas de las diferentes características de los pacientes con o sin tratamiento sustitutivo, existen otras consideraciones que se deben tener en cuenta al interpretar los hallazgos que aquí se presentan. En primer lugar, el registro español no es un registro poblacional y puede no ser representativo de todos los individuos con este trastorno genético. El registro recibe una alta proporción de pacientes diagnosticados de DAAT debido a presentar una enfermedad pulmonar, preferentemente enfisema, pero los individuos asintomáticos están poco representados. Es posible que los individuos sintomáticos y asintomáticos experimenten diferentes tasas de deterioro de su función pulmonar, incluso después de controlar por factores como el hábito tabáquico y los valores iniciales de función pulmonar. Por otra parte, disponían de seguimiento y, por tanto, fueron válidos para el análisis de la variable principal. Diferencias tales como tener peor función pulmonar basal fueron datos que se apreciaron en el grupo con seguimiento y apto para el cálculo de la caída del FEV1, en

comparación con el grupo sin seguimiento. Por lo tanto, no se asume que los resultados que aquí se presentan se puedan aplicar de manera generalizada a todos los pacientes del registro.

A pesar de las limitaciones, los hallazgos descritos en este análisis añaden información valiosa sobre la historia natural de la enfermedad y sugieren varios parámetros con un potencial valor predictivo en la detección del deterioro rápido de la función pulmonar en los individuos afectados.

Conclusiones

La tasa de deterioro de la función pulmonar en pacientes con DAAT varía de manera ostensible. El registro español ha proporcionado datos que muestran que fumar y tener una función pulmonar más preservada se relacionan de forma significativa con un descenso acelerado del FEV1, lo que sugiere que los pacientes más jóvenes con la enfermedad tienen una función pulmonar más preservada, a pesar de ser sometidos a un seguimiento evolutivo más intenso junto a un enérgico consejo antitabaco.

La cooperación de múltiples investigadores en un registro nacional no es tarea fácil, y la recogida de datos de manera prospectiva requiere una intensa motivación. Los registros centralizados, tales como el británico o el de los Países Bajos, son más apropiados para la recogida de datos de forma longitudinal. Deberían ponerse en marcha nuevas estrategias para incentivar a los médicos a incluir y actualizar periódicamente el seguimiento de sus pacientes en las bases de datos de los registros.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses relacionados con este manuscrito.

El presente estudio ha sido financiado con una ayuda a la investigación de Talecris Biotherapeutics GmbH (Fráncfort del Meno, Alemania).

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por Talecris Biotherapeutics GmbH, Alemania. Además, Martín Kenig, DPhil, de PAREXEL, ha prestado su apoyo a la redacción del manuscrito, bajo la dirección de los autores, contando con el apoyo económico de Talecris Biotherapeutics, Inc.

Los autores agradecen la colaboración de todos los médicos participantes en el REDAAT que con sus datos han hecho posible este estudio. También desean agradecer a los Drs. Rosendo Jardí y Francisco Rodríguez-Frías (Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona) su colaboración en la determinación de fenotipos y genotipos de casos incluidos en el REDAAT, y a Montse Pérez su ayuda en el análisis estadístico.

Constitución del REDAAT: Coordinadores: Francisco Casas-Maldonado (Granada), María Teresa Martínez (Madrid); Gestión: Beatriz Lara (Lleida); Comité asesor: Ignacio Blanco (Langreo), Ana Bustamante (Torrelavega), Sergio Cadenas (León), María Teresa Martínez (Madrid), Lourdes Lázaro (Burgos), María Torres (La Coruña), José Miravittles (Barcelona), Alberto Herrejón (Castellón), Marc Miravittles (Barcelona), Alberto Herrejón (Castellón), M. Jesús Cabero (Santander), Lino Alvarez (Santander), Gloria García (Madrid), Cristóbal Esteban (Galdakano), Adolfo Doménech (Sevilla); Laboratorio central del Registro: Rosendo Jardí y Francisco Rodríguez-Frías (Barcelona).

Bibliografía

- Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest.* 1963;15:132-40.
- Carrell RW, Lomas DA, Sidhar S, Foreman J. Alpha-1-Antitrypsin deficiency. A conformational disease. *Chest.* 1996;110:2435-7S.
- Serpinopathies: pathobiology and prospects for polymerization and the lessons from alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Clin Invest.* 2002;110:1585-90.
- Stockley RA. Biomarkers in COPD: time for a deep breath. *Thorax.* 2007;62:657-60.
- Blanco I, De Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimates of the prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency P1*S and P1*Z alleles and the numbers at risk in Europe countries. *Eur Respir J.* 2006;27:77-84.
- Dreyer N, Garner S. Registries for robust evidence. *JAMA.* 2009;302:790-1.
- The Alpha-1-antitrypsin deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:49-59.
- Stockley RA, Luisetti M, Miravittles M, Piitulainen E, Fernandez P, on behalf of the Alpha One International Registry (AIR) group. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. *Eur Respir J.* 2007;29:582-6.
- Stoller JK. Clinical features and natural history of severe alpha-1-antitrypsin deficiency. Roger S. Mitchell lecture. *Chest.* 1997;111:1235-8S.
- Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha-1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1172-8.
- Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV1 among patients with severe hereditary ATAD type PiZ. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1922-5.
- Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe AATD with special reference to non-index cases. *Thorax.* 1994;49:695-8.
- Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Pitulainen E. Clinical course and prognosis of never smokers with severe ATAD (PiZ). *Thorax.* 2008;63:1091-5.
- Wencker M, Furrmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with iv alpha(1)-protease inhibitor. *Chest.* 2001;119:737-44.
- Parr D, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Shaker SB. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Res.* 2009;10:75.
- Stockley R, Bayley D, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1494-8.
- Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does alpha-1 antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary AAT deficiency? WATL alpha-1 study group. *Eur Respir J.* 1997;10:2260-3.
- Sveger T, Pitulainen E, Arborelius M. Lung function in adolescents with AATD. *Acta Paediatr.* 1994;83:1170-3.
- Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, Bustamante A, España PP, Casas F, et al. Usefulness of a national Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. *Respir Med.* 1998;92:1181-7.
- Lara B, De la Roza C, Vilà S, Vidal R, Miravittles M. Development and results of the Spanish registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstr Pulm Dis.* 2007;2:393-8.
- Miravittles M, Vilà S, Jardí R, de la Roza C, Rodríguez-Frías F, Vidal R. Emphysema due to alpha-1-antitrypsin deficiency: familial study of the YBARCELONA variant. *Chest.* 2003;124:404-6.
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Miravittles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:645-59.
- Soy D, De la Roza C, Lara B, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax.* 2006;61:1059-64.
- Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009;33:1345-53.
- The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. A registry of patients with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. Design and methods. *Chest.* 1994;106:1223-32.
- Stoller JK, Brantly M, Fleming LE, Bean JA, Walsh J. Formation and current results of a patient-organized registry for alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Chest.* 2000;118:843-8.
- Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha 1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha 1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha 1-AT-study group. *Eur Respir J.* 1998;11:428-33.
- Tirado-Conde G, Lara B, Miravittles M. Augmentation therapy for emphysema due to alpha-1-antitrypsin deficiency. *Ther Adv Respir Dis.* 2008;2:13-21.
- Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jardí R, Rodríguez-Frías F, Luisetti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe AAT deficiency in three European centres. *Eur Respir J.* 2010;35:960-8.
- McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UB, Brantly ML, Schluchter MD, et al. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Insti-

- tute Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest*. 1997;111:394-403.
31. Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Respir J*. 1999;13:247-51.
 32. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha 1-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1805-9.
 33. Dawkins PA, Dawkins CL, Wood AM, Nightingale PG, Stockley JA, Stockley RA. Rate of progression of lung function impairment in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009;33:1338.
 34. Seersholm N. Body mass index and mortality in patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 1997;91:77-82.



Alpha-1 Antitrypsin Deficiency PI*Z and PI*S Gene Frequency Distribution Using on Maps of the World by an Inverse Distance Weighting (IDW) Multivariate Interpolation Method

Ignacio Blanco^{1,2*}, Frederick J. de Serres³, Victoriano Cárcaba⁴, Beatriz Lara⁵, Enrique Fernández-Bustillo⁶

¹ the Principality of Asturias Biomedical Research Office (OIB-FICYT), Oviedo, Spain

² Alpha1-Antitrypsin Deficiency Spanish Registry, Barcelona, Spain

³ National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

⁴ Department of Internal Medicine, "Valle del Nalón Hospital, Principado de Asturias, Spain

⁵ Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Avda, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRB), CIBERES Instituto Salud Carlos III, Pneumology Service, Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

⁶ Biostatistics Unit, Central University Hospital of Asturias, Principado de Asturias, Spain

ARTICLE INFO

Article type:
Original Article

Article history:
Received: 10 Jul 2012
Revised: 20 Jul 2012
Accepted: 03 Aug 2012

Keywords:
Alpha 1-Antitrypsin
Alpha 1-Antitrypsin Deficiency
Molecular Epidemiology

ABSTRACT

Background: Currently, there is a remarkable lack of genetic epidemiological studies on alpha 1-antitrypsin (AAT) deficiency in about half of the 193 countries of the World. This fact impedes the establishment of a true prevalence pattern of this deleterious hereditary disorder in extensive regions of human population.

Objectives: The aim of the present study was to generate detailed maps of the frequency distribution of the two most frequent AAT deficiency alleles (i.e., PI*S and PI*Z) in all areas of the World.

Materials and Methods: Available data provided by epidemiological studies performed in 94 of 193 countries worldwide was used to develop detailed maps of these two alleles. We employed an informatics mathematical approach, namely: the ArcMap [a component of ESRI's ArcGIS Geographical Information System (GIS), for Microsoft Windows], based on the inverse distance weighting (IDW) multivariate interpolation method, which creates new numerical points from known data, using a simple logarithm based in the distance existing between them.

Results: In this method, PI*S and PI*Z frequencies were represented by colored scales, where qualitative colors were converted into quantitative data, providing information on their distribution in all parts of the world. This approach not only confirmed our previous data, but also provided digital images of the remaining regions of all continents.

Conclusions: By using this approach, striking differences were found among regions, and unsuspected significant values of the PI*S and PI*Z alleles frequencies were obtained for several geographic regions where have not been studied yet. In fact, some of these regions might be considered as priority targets for further screening studies on AAT deficiency, in order to identify, and properly manage, individuals at risk for the diverse adverse health effects associated with AAT deficiency.

Published by Kowsar Corp, 2012. cc 3.0.

► Implication for health policy/practice/research/medical education:

In this study, IDW interpolation showed that alpha1-antitrypsin deficiency is widespread throughout the world, and that it is clear that it is not just a disease of Caucasians from Northern Europe, but is prevalent in numerous countries throughout the world.

* Corresponding author: Ignacio Blanco, The Principality of Asturias Biomedical Research Office (OIB-FICYT), Oviedo, Spain and Alpha1-Antitrypsin Deficiency Spanish Registry, Barcelona, Spain. Tel: +34-985252481, E-mail: ignablanco@yahoo.com

DOI: 10.5812/hepatmon.7434

Copyright© 2012 Kowsar Corp. All right reserved.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

► Please cite this paper as:

Blanco I, de Serres FJ., Cárcaba V, Lara B, Fernández-Bustillo E. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency PI*Z and PI*S Gene Frequency Distribution Using on Maps of the World by an Inverse Distance Weighting (IDW) Multivariate Interpolation Method. *Hepat Mon.* 2012;**12**(10 HCC):e7434. DOI: 10.5812/hepatmon.7434

1. Background

Alpha-1-antitrypsin (AAT) deficiency is a recessive hereditary metabolic disorder which results in the synthesis and secretion of defective AAT. Up to now, about 100 genetic variants of AAT have been recognized. Protease inhibitor (PI) M (medium mobility) is the normal allele, while the two most frequent deficient alleles are PI*S and PI*Z. The PI*ZZ genotype results in very low AAT serum concentrations (10–15%), and PI*SZ and PI*MZ phenotypes result in low to intermediate serum AAT concentrations from 35% to 70%. Other 30 variants affect the amount or the function of the AAT molecule, but clinically, most (96%) AAT deficiency-related patients are linked with the PI*ZZ type, and the remaining 4% to PI*SZ, null and about other 30 rare or null phenotypes (1, 2). Individuals who are homozygous for the Z allele undergo significant intracellular polymerization of their AAT, showing a profound suppression of their circulating plasma AAT levels. The retained AAT polymers in the endoplasmic reticulum of hepatocytes can cause liver damage, whilst the lack of circulating protein may promote development of COPD (3). The presentation of patients with severe AAT deficiency differs from chronic liver disease, fulminant hepatic failure or adult emphysema (1-4). In infancy, the typical presentation is a neonatal cholestasis. Population-based studies indicate that 80% of these infants are healthy and free of chronic disease by the age of 18 years, and that the overall risk of life-threatening liver disease in childhood may be as low as 3%, but that the risk of varying degrees of liver dysfunction in children may range from 15% to 60%. Liver disease in adults may present as chronic hepatitis, and the risk of clinically significant disease may increase with advancing age (cirrhosis may be present in 30% to 40% of elderly adults, as shown by autopsy studies). There is also an increased risk of hepatocellular carcinoma of unknown magnitude in PI*ZZ adults. Other uncommon AAT deficiency-related diseases are fibromyalgia, systemic vasculitis, relapsing panniculitis and bronchial asthma (5-8). In previous epidemiological studies, data on genetic AAT deficiency from 94 of the 193 countries worldwide were published in the peer-reviewed medical literature (9-16), most of these belong to developed countries from Europe, North America, Australia and New Zealand. However, there is an important lack of AAT deficiency epidemiological data from many other regions of the World, rises the erroneous concept that this genetic disorder is either very rare or does not exist in these unexplored geographic regions (17). Thus, to assess the AAT deficiency allelic distribution in these non-studied regions of the World, we used a useful method usually employed in oth-

er disciplines of the Science (such as Geography, Meteorology, etc.), known as inverse distance weighting (IDW) multivariate interpolation (18, 19).

2. Objectives

From the available data on PI*S and PI*Z AAT deficiency gene frequencies, colored maps introducing new data on PI*S and PI*Z frequencies were obtained in each region and country of the World.

3. Materials and Methods

3.1. Source of Genetic Epidemiological Studies for PI*S and PI*Z Frequencies

The articles used in the present study were obtained through a variety of sources which have been discussed in earlier publications (9, 11-16). The complete database comprises a total of 514 cohorts, containing 199,449 subjects from 94 countries from Europe, America, Asia, Australia and New Zealand. These 94 countries are only those from a possible 193 countries worldwide (<https://www.cia.gov/cia/publications/factbook/index.html>) where there are genetic epidemiological studies available on AAT deficiency in the peer-reviewed medical literature.

3.2. Inverse Distance Weighting (IDW) Multivariate Interpolation Method

In general, interpolation is a method of constructing new data points within the range of a set of known data points obtained by sampling or experimentation. Inverse distance weighting (IDW) is a process of assigning values to unknown points by using values from scattered set of known points. In a digital image (or bitmap) each pixel has a value to construct an image (18, 19). According to how far each grid point is away from the original center of each pixel, the new sample point is given a color value. The mathematics underlying bitmap is multivariate interpolation in two spatial variables, and is performed separately for each color channel. To elaborate colored geographical maps, The ArcMap “Geostatistical Analyst” [a component of ESRI’s ArcGIS Geographical Information System (GIS)], developed as client software specifically for the Microsoft Windows environment, was employed to enable more intuitive processing and presentation of ArcGIS data. The “Geostatistical wizard” option of the ArcMap menu automatically performed a “nearest point method” local interpolation IDW, where a sample point takes the four closest pixel centers and linearly interpolates their color values according to their distances from the sample point. To show the results of

the interpolation graphically, the “Contours” (isolines) from the “Shape type” options was selected. To express the range of values in the World maps, a progressive 15 color scale, with blue tones representing the lowest values and red tones the highest ones, was used. The large numbers of data existing from Europe allowed to obtain a more detailed map of this continent using a 20 blue to red color grading scale.

4. Results

Figure 1 shows a worldwide map indicating the PI*Z gene frequency distribution. Figure 2 focuses on the PI*Z prevalence distribution in Europe. Figure 3 shows the PI*S frequency distribution worldwide.

4.1. Worldwide Map of PI*Z Gene Frequency Distribution

In Figure 1, black spots indicate the places where the epidemiological studies were conducted, and where the numerical data were obtained. A colored scale with shades of red and orange tones representing maximal values (21-40 x 1000), shades of yellow and green tones representing the intermediate ones (8-20 x 1000), and shades of blue tones representing the minimal values (0-8 per 1000) has been shown. The greatest number of black spots is located in Europe (Figure 2). In contrast, spots are scattered and scanty in most of the remaining parts of the World. In general, maximal PI*Z frequencies are in European coastal regions near the Atlantic Ocean and its seas, and they gradually decrease to the west of this continent. Specifically, maximal PI*Z frequencies (20-40 per 1000) are found in the southern regions of the Scandi-

navian Peninsula, Denmark and Baltic Republics. Lower but still significantly high values of around 20 x 1000 are found in the Low Countries (i.e., Belgium, the Netherlands, Luxemburg, and parts of northern France and western Germany). Similar values have been found in the west coast of France, southern England, Ireland, southern regions of Great Britain, and northwestern regions of the Iberian Peninsula. Isolated points of high Z frequencies are also found in both the Trentino-Alto Adige/Südtirol and Lazio regions of Italy, and in the southern Germany states of Bavaria and Baden-Württemberg. In general, Z prevalence steadily decreases from the west to the east of the Continent, showing moderate values in some Central and Western Europe areas of Germany, Poland, Byelorussia, west of Ukraine, Macedonia, and the Black Sea coasts of Rumania and Bulgaria. PI*Z frequencies are low or very low in European Russia, Balkan Peninsula, Georgia, Armenia, Turkey, and in remote areas of the northern Europe, practically disappearing in Lapland, and the southwestern regions of the Middle East. The PI*Z allele is practically absent in Northern and Eastern Asia. However, in several regions of the Middle-East (i.e., Saudi Arabia), Southern Asia (i.e., Iran, Pakistan, Afghanistan, Tajikistan), and the coastal enclaves on the Arabian Sea coast, Daman and Diu, in Northwest India), Southeastern Asia (Thailand) and Maritime Southeast Asia (Malaysia) moderate values of the PI*Z frequency were found. Some regions of Eastern Africa (such as: Ethiopia, Somalia and Kenya) and Western Africa (i.e., Morocco, Mauritania and Mali) also showed moderate frequencies of PI*Z allele. In the remaining regions of the African Continent the PI*Z frequency is very low or absent. Moderate and high fre-

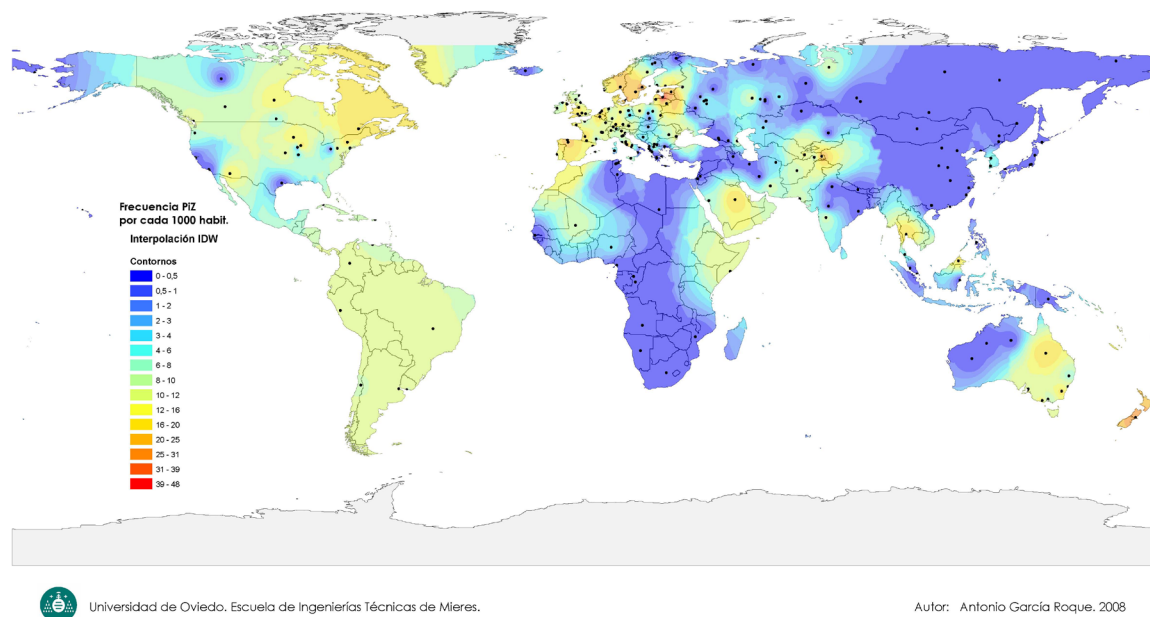
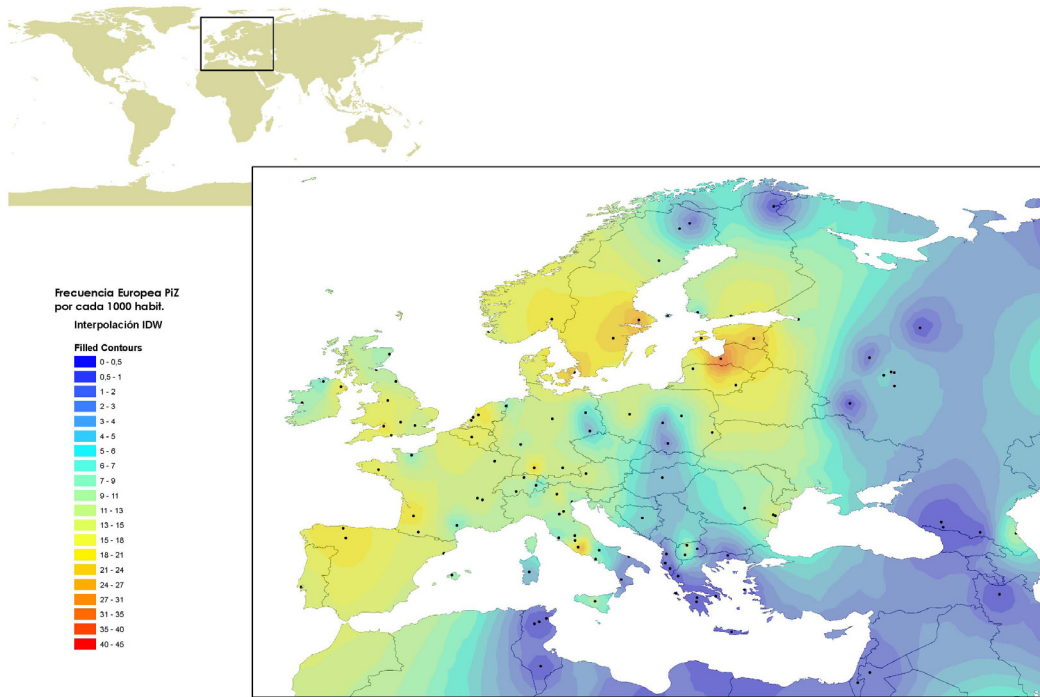


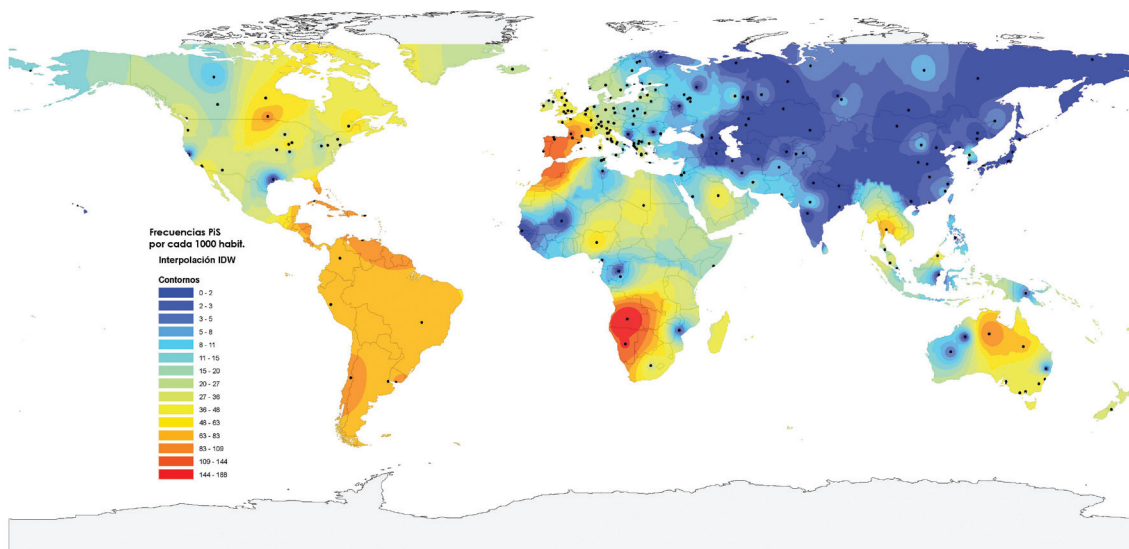
Figure 1. World Map of the PI*Z Gene Frequency Distribution



Universidad de Oviedo. Escuela de Ingenierías Técnicas de Mieres.

Autor: Antonio García Roque, 2008

Figure 2. Europe Map of the PI*Z Gene Frequency Distribution



Universidad de Oviedo. Escuela de Ingenierías Técnicas de Mieres.

Autor: Antonio García Roque, 2008

Figure 3. World Map of the PI*S Gene Frequency Distribution

quencies of PI*Z were found in New Zealand, and in the Australian states of Queensland, New South Wales, Victoria, South Australia and Tasmania. In the Americas, high and moderate PI*Z frequencies were found in the southwestern coast of Greenland, in several regions of Canada (i.e., British Columbia, Quebec, Ontario, New Brunswick, Prince Edward Island, Nova Scotia, Newfoundland and Labrador). In North America, high PI*Z frequencies were shown in those States located around the Great Lakes area, and also in Arizona. Moderate or low frequencies were found in the remaining zones of the U.S., and in Mexico. Moderate or low frequencies of 8-10 × 1000 were found in Central America, Caribbean Islands, and in most regions of South America.

4.2. Distribution of PI*S Gene Frequencies Worldwide

In Figure 3 again the black spots indicate the sources of the data. A colored scale, with shades of red and orange tones representing maximal values (63-188 × 1000), shades of yellow and green tones the intermediate ones (20-62 × 1000), and shades of blue tones the minimal values (0-20 per 1000), has been shown. Once more, the greatest number of studies was performed in Europe, while scanty and scattered data in many other remaining geographical areas was observed. Maximal PI*S frequencies were found both in Africa and Europe. Very high PI*S frequencies were found in the Iberian Peninsula, and south-western France in accordance with previous reports. Values slowly decrease to the north and the east of the European continent. The PI*S allele is practically absent in Asia, except in some isolated areas of Saudi Arabia, Thailand and Malaysia. Surprisingly, the IDW map also showed unsuspected very high frequencies in extensive regions of Africa, with the highest PI*S frequencies worldwide found in the coastal regions of Middle and Southern Africa, corresponding to the political states of Angola, Namibia, Gabon, Congo, Botswana, and South Africa. Very high frequencies were also found in the northwestern regions of Morocco, Western Sahara and Mauritania. High PI*S frequencies were also found in other several countries of Western, Northern, Middle and Eastern Africa regions, such as: Nigeria, Chad, Sudan, Libya, Uganda and Madagascar. In the Americas, high values of PI*S were found in the Ontario province of Canada, the Florida Peninsula in the United States, several areas of Central America, the Caribbean islands, and the South American countries of Venezuela, Chile and Uruguay. In Greenland, the remaining regions of Canada, U.S.A, Mexico, and South-America, intermediate values of PI*S frequency were found. Finally, moderate values of PI*S were found in New Zealand, and high or moderate values in the Australia regions of Queensland, New South Wales, Victoria, South Australia and in Tasmania.

5. Discussion

AAT deficiency is an underdiagnosed disorder, partly

because it is thought to be a rare condition which practically only affects Caucasians (Whites) of Northern European heritage (17). Unfortunately, at present the only data exists, has resulted from genetic epidemiological studies on AAT deficiency in 94 of the 193 countries worldwide. However, it is suspected that such genetic epidemiological studies have only “scratched the surface” due to the lack of extensive genetic epidemiological studies in countries as well as remaining areas of the World. For a first time, the informatics mathematical application ArcMap/IDW interpolation method has provided series of colored maps, where qualitative colors were converted into quantitative data for the two more frequent AAT deficiency alleles (namely, PI*S and PI*Z) in all parts of the World. IDW interpolation consists of creating new points of values from known data, using a simple logarithm based in the distance existing between them, and currently it is a useful technique in Cartography, Topography, Meteorology, and some others. It is usually used to estimate human population distributions, environment pollution, trends and ranges of temperatures, precipitations, snowfalls, fogs, atmospheric pressures, wind velocity, frequency of days with rainfalls, relative humidity, hours of sunshine, days with frost, and some other factors. The results of the present approach not only confirmed previously reported data in countries where epidemiological data on AAT deficiency where obtained by studies performed “in situ” with real subjects, but also expanded the existing information to non-studied zones from these same countries. Likewise, the IDW interpolation method provided an estimation of the gene prevalence of the PI*S and PI*Z alleles in extensive zones of the World where epidemiological studies have not been conducted so far. Interestingly, this approach revealed the existence of intermediate and high values of both deficient alleles in some of these countries where real genetic epidemiological data is lacking. In the IDW interpolation method, the weight (value) of the points is only assigned according to the distances between them, and gives a bigger weight to the values nearer to the true point than to the more distant ones. Therefore, since in our study both the data numbers and the distances between points were much more abundant and compact in Europe, the application of a local interpolation has provided more precise maps for this continent than for the remaining ones. In contrast, in many other geographical areas outside Europe, the number of the data points obtained by direct measurement was evidently lower and with longer distances among many of them. Thus, this fact could consequently decrease the prognostic reliability of our results. Nevertheless, in spite of these possible biasing facts, and taking into account all the aforementioned limitations, the present analysis has provided guiding estimation of the PI*S and PI*Z frequency values, and has clearly demonstrated that these two major AAT deficient alleles are in widespread distribution worldwide, and that there are substantial populations at risk for adverse health effects of AAT deficiency.

related in many countries of the World. These new data also indicates that AAT deficiency may constitute one of the most frequent human genetic diseases, and in most countries, individuals with phenotypes that may put them at risk for various environmental exposures have not been identified. Identification of these individuals with AAT deficiency seems to be critical for their management, education and treatment. In summary, the IDW interpolation has demonstrated to be a useful method for obtaining some information about AAT deficiency gene distribution and possible numbers of deficiency subjects in regions lacking real data on this subject. Evidently, this information might be improved by means of further epidemiological studies in countries lacking studies on AAT deficiency. Moreover, IDW interpolation could also provide valuable information on other different epidemiological aspects and disciplines of the medicine. In our study, its application specifically showed that AAT deficiency is widespread throughout the world, and that it is clear that it is not just a disease of Caucasians from Northern Europe, while is prevalent in many different races in numerous countries throughout the World.

Acknowledgments

We would like to thank to the student Antonio García Roque, (Department of Geography, Oviedo University, Asturias, and Spain) for displaying figures summarizing the file's database. The authors are also indebted to Ms. Jimena Blanco Fueyo (Licenciée en Traduction -ETI- Univ. de Genève) for her editing of the final draft manuscript.

Authors' Contribution

The design of this study was devised by E F-Bustillo. I Blanco and FJ de Serres provided the database and wrote the document, V Cárcaba and B Lara collaborated in the redaction and revision of the manuscript, and the student Antonio García Roque displayed the figures summarizing the file's database, at the Department of Geography of the Oviedo University.

Financial Disclosure

Authors confirm that they have not potential conflicts of interest. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the paper.

Funding/Support

None declared.

References

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;**168**(7):818-900.
2. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;**185**(3):246-59.
3. Marciniak SJ, Lomas DA. Alpha-1 antitrypsin deficiency and autophagy. *N Engl J Med.* 2010;**363**(19):1863-4.
4. Teckman JH, Lindblad D. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis, pathophysiology, and management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006;**8**(1):14-20.
5. Blanco I, Lara B, de Serres F. Efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy in conditions other than pulmonary emphysema. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;**6**:14.
6. Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, Vogelmeier C, Kohnlein T, Welte T. The discovery of alpha-1 antitrypsin and its role in health and disease. *Respir Med.* 2011;**105**(8):1129-39.
7. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2012;**367**(3):214-23.
8. Morris H, Morgan MD, Wood AM, Smith SW, Ekeowa UI, Herrmann K, et al. ANCA-associated vasculitis is linked to carriage of the Z allele of alpha(1) antitrypsin and its polymers. *Ann Rheum Dis.* 2011;**70**(10):1851-6.
9. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of Pi*S and Pi*Z alleles of alpha-1 antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J.* 2006;**27**(1):77-84.
10. Carroll TP, O'Connor CA, Floyd O, McPartlin J, Kelleher DP, O'Brien G, et al. The prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in Ireland. *Respir Res.* 2011;**12**:91.
11. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha-1 antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest.* 2002;**122**(5):1818-29.
12. de Serres FJ, Blanco I, Fernandez-Bustillo E. Health implications of alpha-1 antitrypsin deficiency in Sub-Saharan African countries and their emigrants in Europe and the New World. *Genet Med.* 2005;**7**(3):175-84.
13. de Serres FJ, Blanco I, Fernandez-Bustillo E. Estimated numbers and prevalence of Pi*S and Pi*Z deficiency alleles of alpha-1 antitrypsin deficiency in Asia. *Eur Respir J.* 2006;**28**(6):1091-9.
14. de Serres FJ, Blanco I, Fernandez-Bustillo E. Pi S and Pi Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2007;**67**(4):184-208.
15. de Serres FJ, Blanco I, Fernandez-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**(3):96-105.
16. de Serres FJ, Blanco I, Fernandez-Bustillo E. Ethnic differences in alpha-1 antitrypsin deficiency in the United States of America. *Thorax.* 2010;**65**(2):63-70.
17. de Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environ Health Perspect.* 2003;**111**(16):1851-4.
18. Bartier PM, Keller CP. Multivariate interpolation to incorporate thematic surface data using inverse distance weighting (IDW). *Comput Geosci.* 1996;**22**(7):795-9.
19. Johnston K, Hoef JMV, Krivoruchko K, Lucas N. *Using Arcgis Geostatistical Analyst.* Redlands: ESRI Press; 2001.



Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with α_1 -antitrypsin deficiency

Barbara Piras^{1,2}, Ilaria Ferrarotti^{3,4}, Beatriz Lara^{4,5}, Maria Teresa Martinez⁶, Ana Bustamante⁷, Stefania Ottaviani³, Pietro Pirina^{1,2}, Maurizio Luisetti^{3,4} and Marc Miravittles^{4,8}

Affiliations: ¹Institute of Respiratory Diseases, Sassari University, Sassari, and ³Centre for the Diagnosis of Hereditary Deficiency of α_1 -antitrypsin, Dept of Molecular Medicine, Pneumology Section, University of Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo Hospital Foundation, Pavia, Italy. ²IDIBAPS Hospital Clinic, Barcelona, ⁵Pneumology Service, University Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, ⁶Pneumology Service, Hospital 12 de Octubre, Madrid, ⁷Pneumology Service, Sierrallana Hospital, Torrelavega, and ⁸Pneumology Dept, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain. ⁴Alpha One International Registry (AIR).

Correspondence: M. Miravittles, Servei de Pneumologia, Hospital Vall d'Hebron, p. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. E-mail: marcmm@separ.es

ABSTRACT With the aim of providing better clinical characterisation of patients with α_1 -antitrypsin deficiency (AATD), we analysed the data of adult patients with severe AATD enrolled in the Spanish and Italian national registries.

We assessed 745 subjects, 416 of whom were enrolled in the Spanish registry and 329 in the Italian registry. 57.2% were male and 64.9% were smokers or former smokers with a mean \pm SD age of 49.9 ± 13.8 years. Most (81.2%) were index cases, mainly having the PI*ZZ genotype (73.4%), and the mean \pm SD diagnostic delay was 9.0 ± 12.1 years.

Patients with chronic bronchitis were younger, had better preserved lung function and lower tobacco consumption. Overlap patients (chronic obstructive pulmonary disease with asthma) were mainly females, more frequently never-smokers and received respiratory medications more often. 48% of emphysema, 27.5% of chronic bronchitis and 44.8% of overlap subjects were receiving augmentation therapy. Compared with PI*ZZ patients (n=547), the PI*SZ (n=124) subjects were older at diagnosis and had more preserved lung function, despite a higher mean smoking consumption.

Early diagnosis of AATD is still an unmet need. Augmentation therapy is administered to similar proportions of patients with different clinical phenotypes. PI*ZZ patients in both registries had more severe respiratory disease than those with PI*SZ, despite lower smoking levels.



@ERSpublications

New characterisation of clinical phenotypes in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency

<http://ow.ly/kEHKP>

This article has supplementary material available from www.erj.ersjournals.com

Earn CME accreditation by answering questions about this article. You will find these at the back of the printed copy of this issue or online at www.erj.ersjournals.com/misc/cmeinfo.xhtml

Received: July 07 2012 | Accepted after revision: Oct 19 2012 | First published online: Dec 06 2012

Support statement: Barbara Piras has been a recipient of an Erasmus Placement fellowship (number 2011-1-IT2-ERA02-25910) in the Hospital Clinic in Barcelona (Spain). The Italian AATD detection programme gratefully acknowledges the continuing support from Talecris/Grifols, Kedrion Italy and the Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo. The Spanish registry also acknowledges the continuing support from Talecris/Grifols.

Conflict of interest: Disclosures can be found alongside the online version of this article at www.erj.ersjournals.com

Copyright ©ERS 2013

Introduction

Hereditary α_1 -antitrypsin deficiency (AATD) is a rare condition associated with an increased risk of pulmonary and hepatic disease. This condition is inherited as an autosomal codominant condition and is characterised by reduced α_1 -antitrypsin (α_1 -AT) serum levels [1, 2], affecting approximately one in 2000–5000 individuals [3, 4].

There are >120 biochemical genetic variants of α_1 -AT, which are classified into three major categories: 1) normal, with genotype M, characterised by α_1 -AT within normal ranges; 2) deficient, characterised by reduced but detectable α_1 -AT plasma levels with genotypes Z, S and M-like; and 3) null, currently designated Q0, with no detectable plasma levels [5, 6]. The main target of α_1 -AT is neutrophil elastase, which is irreversibly bound and inactivated during a process that consumes the α_1 -AT molecules as well [1].

The condition was first recognised in 1963 [7] and, as for other rare diseases, the difficulties in the diagnosis and management of these patients soon promoted the creation of different national registries [8, 9]. After a World Health Organization meeting [10] in 1997, the Alpha One International Registry (AIR) was founded in order to establish an international patient database and to encourage research and promote knowledge of the disease [11]. Despite the improvements achieved since then, the diagnosis of AATD is often delayed [12] and this time lag may affect the prognosis of affected individuals.

With the aim of better describing the clinical manifestations of patients with AATD, we compared the characteristics of patients from two large national registries and evaluated the differential aspects of individuals with different α_1 -AT genotypes and clinical phenotypes.

Methods

This was an observational study in patients with severe AATD enrolled in the Spanish (Registro Español de Pacientes con Déficit de α_1 -antitripsina (REDAAT)) and Italian (Registro Italiano per la Carezza Severa di α_1 -antitripsina) national registries. The objectives of the study were: 1) to analyse the differences in the clinical and demographic characteristics of patients in both countries; 2) to compare index and nonindex cases; 3) to describe the characteristics of PI*ZZ patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) severity classes [13]; 4) to characterise the different clinical phenotypes of PI*ZZ patients with COPD: predominant emphysema, chronic bronchitis and overlap with asthma; and 5) to investigate the relationship between smoking consumption and impairment in lung function for PI*ZZ and PI*SZ subjects.

Participants and registries

We assessed AATD patients aged ≥ 18 years enrolled in the REDAAT or the Italian registry of AATD from June 1993 to November 2011. REDAAT was founded in 1993 and became a part of AIR in 1999 [8, 14, 15]. This registry consists of an online questionnaire, which was first included in the website of the Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, and is now found on its own website (www.redaat.es) [14]. The criteria for inclusion are the presence of severe AATD (α_1 -AT plasma concentrations <30% of the normal value) and being the carrier of a PI*ZZ genotype, PI*SZ genotype or some other rare deficient phenotypic variants of the deficiency [8, 14]. After a log-in procedure every accredited physician may access the system in order to enrol new patients or update the database. The database is registered at the Spanish Official Agency of Data Protection and has been accredited as a “certified medical website” by the College of Physicians of Barcelona (Collegi Oficial de Metges de Barcelona). Quality control of the data is regularly performed by the REDAAT coordinators.

The Italian registry of AATD was established in 1996 and became a member of AIR in 1999 [16]. Its inclusion criteria are the presence of severe α_1 -AT deficiency, defined by the carriage of the PI*ZZ genotype, PI*SZ genotype or another rare severe deficient genotypic variant. The data are collected on forms sent by post or e-mail to the Italian Centre for diagnosis of AATD in Pavia, Italy, where the coordinators update the database.

Laboratory diagnosis of AATD

Laboratory diagnosis of AATD was performed in the two central laboratories in Barcelona (Spain) and Pavia (Italy), according to current diagnostic standards. These standards imply a flow chart that includes nephelometric plasma level, isoelectric focusing, rapid genotype and coding region sequencing, if needed. Both programmes use the dried blood spot method of blood collection and shipment. Technical details have been described elsewhere [17, 18]. Although similar in the main aspects (initial decision based on α_1 -AT plasma level and genotyping for Z and S alleles), the algorithms used in Spain and in Italy have slight differences, which have recently been analysed [19]. All subjects entering the diagnostic procedure gave their written informed consent.

Data management and definitions

Since both national registries are members of AIR the same database is used, thereby allowing comparisons of the data collected [9]. The data analysed included demographical and physical information, smoking habits, reason for α_1 -AT dosage and genotype, general and pneumological medical history, radiological features, pneumological and augmentation treatment, pulmonary function tests, liver function tests and quality-of-life assessment, as well as information related to the patient's work-life and death.

Both databases were first assessed for quality control and the frequency of missing data, then all the information included was coded in order to create a unique database. As a high-risk population, all subjects diagnosed with COPD, emphysema or chronic bronchitis by the registering physician or whose spirometry showed a post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) to forced vital capacity ratio of <70% were considered to have COPD. Diagnostic delay was calculated as the difference in years between the age at diagnosis and the age at symptom onset. All subjects diagnosed through familial screening were considered to be nonindex cases.

For the classification of clinical phenotypes, we used the reported respiratory diagnosis in the database provided by the physicians in charge of the patients (mainly respiratory specialists). Emphysema was considered when no other respiratory diagnosis was mentioned (n=267), with the same being performed for chronic bronchitis (n=40). The diagnosis of overlap asthma-COPD was based on the reporting of asthma together with either emphysema or chronic bronchitis (n=29).

The severity of COPD was based on the GOLD spirometric severity criteria [11]: I (mild) FEV₁ \geq 80% predicted; II (moderate) FEV₁ \geq 50–80% pred; III (severe) FEV₁ \geq 30–50% pred; and IV (very severe) FEV₁ <30% pred. For the objectives of the analysis, all patients with a clinical diagnosis of COPD, emphysema or chronic bronchitis by the attending physician were also included in the mildest category, even if spirometry did not show airflow obstruction.

Statistical analyses

Categorical variables were described by frequencies and percentages and compared using the Chi-squared test or Fisher's exact test when appropriate. Continuous variables were expressed as mean \pm SD and compared between groups using the t-test or one-way ANOVA where appropriate. All *post hoc* comparisons were made with the Bonferroni correction for multiple comparisons. Pearson's correlation analysis was performed to determine the relationship between continuous variables. The association between FEV₁ (% pred) and pack-years in patients with the PI*ZZ and PI*SZ genotypes was studied by means of a logarithmic regression model. Data were processed using SPSS 17.0 (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). The level of significance was set at 0.05 (two-tailed).

Results

Population characteristics of the Spanish and Italian patients

A total of 745 subjects was available in both databases, with 416 enrolled in the REDAAT and 329 in the Italian Registry. Of these, 426 (57.2%) subjects were male, the mean age at enrolment was 49.9 ± 13.8 years and 483 (64.9%) subjects were active or former smokers, with a mean tobacco consumption of 23.4 ± 17.7 pack-years. Dyspnoea was the principal symptom reported and the mean age at symptom onset was 39 ± 14.8 years. The mean age at diagnosis was 47 ± 14.7 years; therefore, the mean diagnostic delay was 9.0 ± 12.1 years. Pulmonary disease was referred in 80.4% of all subjects and 72.5% were diagnosed with COPD. Respiratory medications were taken by 456 (61.2%) subjects, 13.2% needed oxygen therapy and 256 (34.4%) subjects were receiving augmentation treatment (table 1).

In the Spanish database there was a higher predominance of males (60.8% versus 52.6%; $p < 0.05$), former smokers (60.8% versus 48.9%; $p < 0.01$) and higher tobacco consumption (26.7 versus 19.2 pack-years; $p < 0.001$) compared with Italian patients. The reasons for the diagnosis of AATD and the diagnostic delay were similar between the groups, even if Spanish patients were younger at symptom onset (36.9 years versus 43.5 years; $p < 0.001$) and at diagnosis (45.4 years versus 49 years; $p < 0.01$). Pulmonary diseases were more prevalent in the Spanish group (table 1). Despite a similar mean FEV₁ % pred, there was a higher rate of use of respiratory medications in the Spanish registry (72.1% versus 47.4%; $p < 0.001$). The frequency of rare alleles was higher in the Italian registry (18.5% versus 2.9%; $p < 0.001$). The frequency of augmentation therapy was similar in the two countries (table 1).

Differential characteristics between index and nonindex cases

Patients diagnosed due to respiratory symptoms (index cases) were more frequently male and significantly older at inclusion and at the time of diagnosis (48.1 ± 14.5 years versus 41.7 ± 14.5 years). In general, the

TABLE 1 Clinical characteristics in patients with severe α₁-antitrypsin deficiency (AATD), stratified by the country of origin

	Global	Spain	Italy	p-value
Subjects	745	416	329	
Age years	49.9 ± 13.8	50.5 ± 13	49.1 ± 14.6	
BMI kg·m⁻²	25.3 ± 4.1	25.3 ± 4.1	NR	
Male	426 (57.2)	253 (60.8)	173 (52.6)	*
Smoking				
Current	69 (9.3)	30 (7.2)	39 (11.9)	*
Former	414 (55.6)	253 (60.8)	161 (48.9)	**
Never	253 (34)	127 (30.5)	126 (38.3)	*
Missing	9 (1.2)	6 (1.4)	3 (0.9)	
Pack-years	23.4 ± 17.7	26.7 ± 19.1	19.2 ± 15.2	***
AATD diagnosis				
Reason				
Lung disease	487 (65.4)	278 (66.8)	209 (63.5)	
Liver disease	62 (8.3)	35 (8.4)	27 (8.2)	
Family screening	138 (18.5)	75 (18)	63 (19.1)	
Other	56 (7.5)	26 (6.3)	30 (9.1)	
Phenotype				
Z	547 (73.4)	327 (78.6)	220 (66.9)	***
SZ	124 (16.6)	76 (18.3)	48 (14.6)	
Other	73 (9.8)	12 (2.9)	61 (18.5)	***
Age at diagnosis years	47 ± 14.7	45.4 ± 14.6	49 ± 14.5	**
Main symptom dyspnoea	403 (54.1)	251 (60.3)	152 (45.9)	***
Age at symptom onset years	39 ± 14.8	36.9 ± 14.9	43.5 ± 13.6	***
Diagnostic delay years	9.03 ± 12.1	9.4 ± 13.7	8.12 ± 7.4	
Lung disease	599 (80.4)	365 (87.7)	234 (71.1)	***
Chronic bronchitis	181 (24.3)	150 (36.1)	31 (9.4)	***
Emphysema	427 (57.3)	276 (66.6)	151 (45.9)	***
Asthma	84 (11.3)	66 (15.9)	18 (5.5)	***
Bronchiectasis	126 (16.9)	113 (27.2)	13 (4)	***
COPD	540 (72.5)	317 (76.2)	223 (67.8)	*
Other	46 (6.2)	32 (7.7)	14 (4.3)	
Recurrent pneumonia	157 (21.1)	89 (21.4)	68 (20.7)	
Respiratory medication	456 (61.2)	300 (72.1)	156 (47.4)	***
Oxygen therapy	98 (13.2)	54 (13)	44 (13.4)	
Augmentation therapy	256 (34.4)	155 (37.3)	101 (30.7)	
Pulmonary function	709	401	311	
FEV ₁ L·s ⁻¹	2.1 ± 1.2	2 ± 1.1	2.2 ± 1.3	
FEV ₁ % pred	67.8 ± 34.8	67.5 ± 33.9	68.3 ± 36.1	
FVC L	3.4 ± 1.2	3.3 ± 1.2	3.4 ± 1.3	
FVC % pred	84.4 ± 25.7	79.5 ± 23	90.21 ± 27.6	***
FEV ₁ /FVC %	59.4 ± 20	59 ± 18.9	59.9 ± 21.3	

Data are presented as n, mean ± SD or n (%), unless otherwise stated. BMI: body mass index; NR: not reported; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; % pred: % predicted; FVC: forced vital capacity. *: p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001.

prevalence of respiratory symptoms and respiratory diseases was lower in nonindex compared with index cases and their lung function parameters were significantly better preserved (table 2).

Comparison among GOLD stages

The PI*ZZ subjects diagnosed with COPD (n=412) were compared according to GOLD severity stages (table 3). To avoid variability generated by the different α₁-AT phenotypes, PI*SZ individuals were excluded from this analysis and the comparison of clinical phenotypes below. The mean age was similar in groups I, III and IV, but subjects in group II were older. In GOLD stage I patients and among patients with nonobstructive spirometry, females and nonindex cases prevailed. The percentage of never-smokers significantly decreased with the increase in the severity of COPD (from 55.7% in GOLD stage I to 11.4% in GOLD stage IV; p<0.001). The groups showed a similar age at symptom onset and a similar diagnostic delay. Cases of asthma and bronchiectasis were homogeneously distributed among groups. Augmentation therapy was administered to 19.4% of GOLD stage I, 48.4% of GOLD stage II, 58.9% of GOLD stage III and 50.7% of GOLD stage IV patients.

TABLE 2 Clinical characteristics of patients with severe α₁-antitrypsin deficiency (AATD), stratified by index and nonindex cases

	Index	Nonindex	p-value
Subjects	607	138	
Age years	50.9 ± 13.6	45.3 ± 13.7	***
BMI kg·m⁻²	25.3 ± 4.2	25.5 ± 3.7	
Sex			***
Male	372 (61.3)	54 (39.1)	
Female	235 (38.7)	84 (60.9)	
Smoking			
Current	49 (8.2)	20 (14.7)	*
Former	367 (61.2)	47 (34.6)	***
Never	184 (30.7)	69 (50.7)	***
Pack-years	24.6 ± 18.3	15.1 ± 11.4	***
Country			
Spain	341 (56.2)	75 (54.3)	
Italy	266 (43.8)	63 (45.7)	
AATD diagnosis			
Age at diagnosis years	48.1 ± 14.5	41.7 ± 14.5	***
Phenotype			
Z	448 (73.8)	99 (71.7)	
SZ	94 (15.5)	30 (21.7)	
Other	64 (10.6)	9 (6.5)	
Lung disease	514 (85.1)	85 (62)	***
Chronic bronchitis	162 (27.5)	19 (14)	**
Emphysema	386 (62.5)	41 (30.1)	***
Asthma	62 (10.5)	22 (16.2)	
Bronchiectasis	109 (18.5)	17 (12.6)	
COPD	475 (78.3)	65 (47.1)	***
Other	43 (8.2)	3 (2.6)	
Symptoms			
Dyspnoea	361 (69)	42 (46.2)	***
Cough	81 (15.5)	16 (17.6)	
Other	11 (2.1)	2 (2.2)	
Asymptomatic	70 (13.4)	31 (34.1)	***
Age at symptom onset years	39.4 ± 14.7	35.9 ± 15.6	
Diagnostic delay years	9.5 ± 12	4.8 ± 13	**
Pneumonia	146 (24.1)	11 (8)	***
Respiratory medication	411 (74.1)	45 (36.6)	***
Oxygen therapy	94 (17.5)	4 (3.5)	***
Augmentation therapy	233 (38.4)	23 (16.7)	***
Pulmonary function	576	135	
FEV ₁ L·s ⁻¹	1.9 ± 1.1	2.9 ± 1.2	***
FEV ₁ % pred	61.7 ± 32.5	94.5 ± 32	***
FVC L	3.2 ± 1.2	3.9 ± 1.3	***
FVC % pred	80.4 ± 24.7	101.1 ± 23.3	***
FEV ₁ /FVC %	56.4 ± 19.6	72 ± 16.4	***

Data are presented as n, mean ± SD or n (%) unless otherwise stated. BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; % pred: % predicted; FVC: forced vital capacity. *: p<0.05; **: p<0.01 ***: p<0.001.

Comparison among clinical phenotypes

We compared the subjects with emphysema (n=267), chronic bronchitis (n=40) and subjects with an overlap with asthma (n=29). Their general characteristics are summarised in [table 4](#).

Patients with chronic bronchitis were younger, had more preserved lung function and lower tobacco consumption (17.3 ± 10.8 pack-years), despite the higher number of current smokers (25%). Overlap patients were mainly females (55.2%), were more frequently never-smokers (37.9%) and more often received respiratory medications (96.6%). Augmentation treatment was taken by 47.9% of the subjects with emphysema, 27.5% of those with chronic bronchitis and 44.8% of overlap subjects.

TABLE 3 Clinical characteristics of PI*ZZ homozygotes stratified by Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) status

	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV	p-value
Subjects	62	128	151	71	
Age years	50.3±15.7	54.9±11	51.4±10	50.3±9.8	*
BMI[#] kg·m⁻²	24.5±4.4	25.3±3.5	25.1±4.1	23.6±4.1	
Male	25 (40.3)	66 (51.6)	100 (66.2)	58 (81.7)	***
Smoking					***
Current	10 (16.4)	13 (10.2)	9 (6)	5 (7.1)	
Former	17 (27.9)	76 (59.4)	121 (80.1)	57 (81.4)	
Never	34 (55.7)	39 (30.5)	21 (13.9)	8 (11.4)	
Pack-years	12.6±14.2	21±14.4	24.3±13.5	26.4±16.7	**
Reason for AATD diagnosis					
Lung disease	27 (44.3)	103 (80.5)	136 (90.1)	67 (94.4)	
Liver disease	7 (11.5)	1 (3.1)	4 (2.6)	0 (0)	
Family screening	23 (37.7)	17 (13.3)	11 (7.3)	4 (5.6)	
Other	4 (6.6)	4 (3.1)	0 (0)	0 (0)	
Age at diagnosis years	44.8±17.8	51.7±12.3	48.8±10.1	47.7±9.7	**
Main symptom dyspnoea %	46.41	74.8	79.9	77.1	
Age at symptom onset years	37.8±18.4	40.9±12.6	39.9±12.1	37.5±11.1	
Diagnostic delay years	9.9±17.8	9.5±13.7	8.1±9.4	9.5±9.3	
Lung disease					
Chronic bronchitis	15 (24.2)	49 (38.3)	56 (37.1)	16 (22.5)	*
Asthma	10 (16.1)	15 (11.7)	15 (10)	3 (4.2)	
Emphysema	41 (66.1)	101 (78.9)	127 (84.1)	61 (85.9)	*
Bronchiectasis	14 (23.3)	33 (25.8)	34 (22.5)	10 (14.1)	
Others	6 (12.8)	3 (3)	16 (12.2)	4 (6.3)	
Pneumonia	12 (19.4)	38 (29.7)	38 (25.2)	19 (26.8)	
Respiratory medication	32 (52.5)	107 (88.4)	131 (92.9)	64 (98.5)	***
Oxygen therapy	3 (5.4)	12 (10.3)	30 (21.3)	24 (37.5)	***
Augmentation therapy	12 (19.4)	62 (48.4)	89 (58.9)	36 (50.7)	***
Pulmonary function					***
FEV ₁ L·s ⁻¹	2.8±0.8	1.8±0.5	1.2±0.3	0.8±0.2	***
FEV ₁ % pred	98.7±16.3	62.7±8.3	36.9±5.7	23.4±4	***
FVC L	3.9±1	3.3±1.2	3±1	2.3±0.9	***
FVC % pred	104.8±15.7	86.6±18.2	71.7±18.2	50.7±15.6	***
FEV ₁ /FVC %	71.1±11.1	55.2±110.8	43.6±10.6	36.9±9	***

Values are given as n, mean±SD or n (%), unless otherwise stated. BMI: body mass index; AATD: α₁-antitrypsin deficiency; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; % pred: % predicted; FVC: forced vital capacity. [#]: not available for patients from the Italian registry. *: p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001.

Comparison between α₁-AT genotypes

A total of 547 (73.4%) subjects carried the PI*ZZ genotype and 124 (16.6%) the PI*SZ. The groups were similar in age, body mass index and sex distribution. The PI*SZ subjects were older at the time of diagnosis, less symptomatic and had a lower prevalence of lung disease compared to those with PI*ZZ. They also had more preserved lung function (mean FEV₁ 89.9% versus 63.2% for PI*ZZ; p<0.001). Respiratory medications were more frequent among PI*ZZ subjects (66.2% versus 41.9%; p<0.001) and the rate of augmentation therapy was higher in this group (39.7% versus 8.1%) (table 5).

We observed a significant association between FEV₁ % pred and pack-years in patients with the PI*ZZ genotype (R²=0.26; p<0.001) as well as in patients with the PI*SZ genotype (R²=0.32; p<0.001) (fig. 1).

Discussion

Research on rare diseases is hampered by the difficulties in collecting enough individuals for clinical and epidemiological studies. The World Health Organization has acknowledged the need for large population-based registries of AATD in order to foster basic and clinical investigations as well as to conduct clinical trials of new treatments [10]. Registries provide a unique opportunity to compare large enough populations from different countries to explore the characteristics of patients and the patterns of medical care. In this study, we compared the characteristics of Spanish and Italian patients included in their national registries.

TABLE 4 Clinical characteristics of PI*ZZ homozygotes, stratified by obstructive lung disease phenotype

	Emphysema	Chronic bronchitis	Asthma overlap	p-value
Subjects	267	40	29	
Age years	53±11.3	47.7±14.3	51.9±12.8	*
BMI# kg·m⁻²	24.6±3.6	24.5±4.1	27.1±5.4	*
Male	174 (65.2)	19 (47.5)	13 (44.8)	*
Smoking				***
Current	19 (7.1)	10 (25)	1 (3.4)	
Former	192 (72.2)	16 (40)	17 (58.6)	
Never	55 (20.7)	14 (35)	11 (37.9)	
Pack-years	23.7±15.6	17.3±10.8	24.9±18.3	
Reason for AATD diagnosis				
Lung disease	277 (85)	29 (74.4)	25 (86.2)	
Liver disease	7 (2.6)	1 (2.6)	2 (6.9)	
Family screening	26 (9.7)	3 (7.7)	2 (6.9)	
Other	7 (2.6)	3 (7.7)	0 (0)	
Genotype				*
Z	210 (78.9)	25 (62.5)	22 (75.9)	
SZ	20 (7.5)	6 (15)	6 (20.7)	
Other	36 (13.5)	9 (22.5)	1 (3.4)	
Age at diagnosis years	50.4±12.3	46.3±14.2	49.8±15.8	
Main symptoms dyspnoea	204 (80.6)	16 (45.7)	25 (89.3)	
Age at symptom onset years	40.6±13.5	39.1±14.8	37.6±13.3	
Diagnostic delay years	9.5±13.4	6.2±6.1	10±12.9	
Bronchiectasis	40 (15.1)	9 (22.5)	5 (17.9)	
Pneumonia	69 (25.8)	11 (27.4)	4 (13.8)	
Respiratory medication	210 (84.7)	17 (50)	28 (96.6)	***
Oxygen therapy	58 (23.4)	0 (0)	6 (20.7)	**
Augmentation treatment	128 (47.9)	11 (27.5)	13 (44.8)	
Pulmonary function				
FEV ₁ L·s ⁻¹	1.5±0.8	2.3±1.1	1.5±0.7	***
FEV ₁ % pred	49.6±25.6	72.9±31.8	55.4±23.8	***
FVC L	3.1±1.2	3.4±1.1	2.9±1.2	
FVC % pred	76.8±24.7	87.9±21.1	75.9±26.1	*
FEV ₁ /FVC %	47.9±14.9	66.1±18.1	55±17.8	***

Data are presented as n, mean±SD or n (%), unless otherwise stated. BMI: body mass index; AATD: α₁-antitrypsin deficiency; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; % pred: % predicted; FVC: forced vital capacity. #: not available for patients from the Italian registry. *: p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001.

Since both registries are included in the AIR [11], they share the same database, thereby allowing direct comparisons of data and pooling of data for further analysis.

The characteristics of the patients were somewhat different to those described 15 years ago for the large National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Registry in the USA [20]. The mean age in the USA registry was 46 years, 55.5% were males and the mean FEV₁ was 46.7% pred, compared with 49.7 years, 56.9% males and a mean FEV₁ of 63.2% pred in our series. This difference in mean FEV₁ % pred indicates the larger number of nonindex cases in our study, which may be a positive consequence of the family screening programmes developed in both Spain and Italy [16, 18].

Spanish patients were significantly younger at the onset of symptoms and diagnosis; however, the diagnostic delay did not significantly differ between the two countries. Diagnostic delay continues to be an important hurdle to achieve appropriate care of patients with AATD. In the USA there was an improvement in the length of diagnostic delay from 7.2 years in 1994 to 5.6 years in 2003 [21], similar to the 6-year delay observed in Germany and Austria [22]. Unfortunately, the situation in Spain and Italy is worse with a mean delay of 9 years. More awareness campaigns are needed, especially among primary care physicians who care for most patients with COPD, particularly in early stages of the disease [23]. Another interesting difference is the higher prevalence of rare genotypes in Italy compared with Spain, which is in accordance with previous reports [24, 25] and could be related to the differences between the two nationwide diagnostic algorithms [19]. A list of the rare genotypes reported in the two registries is available as online supplementary material.

TABLE 5 Clinical characteristics stratified by α₁-antitrypsin genotype

	ZZ	SZ	p-value
Subjects	547	124	
Age years	49.7 ± 13.4	51.1 ± 16.2	
BMI[#] kg·m⁻²	25 ± 4	26.1 ± 4.2	
Male	311 (56.9)	67 (54)	
Smoking			
Current	49 (9)	13 (10.5)	
Former	311 (56.9)	57 (46)	*
Never	179 (32.7)	53 (42.7)	*
Missing	8 (1.5)	1 (0.8)	
Pack-years	21.6 ± 15	34 ± 27.5	***
Reason for AATD diagnosis			
Lung disease	381 (69.7)	57 (46)	***
Liver disease	36 (6.6)	22 (17.7)	***
Family screening	99 (18.1)	30 (24.2)	
Other	29 (5.3)	15 (12.1)	*
Age at diagnosis years	46.3 ± 14.3	49.5 ± 16.7	*
Main symptom dyspnoea	316 (57.8)	42 (33.9)	***
Age at symptom onset years	38.6 ± 13.8	41.3 ± 20.1	
Diagnostic delay years	9.1 ± 12.1	9.5 ± 13.3	
Lung disease	466 (85.2)	76 (61.3)	***
Chronic bronchitis	142 (26)	28 (22.6)	
Emphysema	345 (63.1)	42 (33.9)	***
Asthma	60 (11)	22 (17.7)	
Bronchiectasis	104 (19)	16 (12.9)	
COPD	429 (78.4)	54 (43.5)	***
Other	32 (5.8)	10 (8.1)	
Recurrent pneumonia	122 (22.3)	19 (15.3)	
Respiratory medication	362 (66.2)	52 (41.9)	***
Oxygen therapy	71 (13)	14 (11.3)	
Augmentation treatment	217 (39.7)	10 (8.1)	***
Pulmonary function	523	117	
FEV ₁ L·s ⁻¹	1.9 ± 1.1	2.7 ± 1.3	***
FEV ₁ % pred	63.2 ± 32.4	89.9 ± 36.2	***
FVC L	3.3 ± 1.2	3.6 ± 1.3	*
FVC % pred	82.7 ± 25	91.4 ± 26.7	**
FEV ₁ /FVC %	56.6 ± 19.2	71.8 ± 18.2	***

Data are presented as n, mean ± SD or n (%), unless otherwise stated. BMI: body mass index; AATD: α₁-antitrypsin deficiency; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; % pred: % predicted; FVC: forced vital capacity. [#]: not available for patients from the Italian registry. *: p<0.05; **: p<0.01; ***: p<0.001.

When patients with criteria for COPD were analysed, we observed that the mean age was very similar across all the GOLD severity stages from I to IV. In contrast, as the severity of COPD increased, the proportion of males and ever smokers also rose. The prevalence of other respiratory conditions, such as bronchiectasis or episodes of pneumonia, was not related to the severity of COPD. Up to 19.4% of the patients in the GOLD I severity group were receiving augmentation therapy, although guidelines do not recommend the initiation of therapy in individuals with preserved lung function [2, 26, 27]. Similarly, in the NHLBI registry 11% of patients with FEV₁ >80% pred were receiving augmentation therapy [20]. It is important to consider that nonindex cases without augmentation therapy may have the same survival as the general population if they do not smoke [28].

According to the predominance of symptoms, AATD is a very heterogeneous disease [29], and patients may be classified into different clinical phenotypes [30, 31]. Most of the patients were classified by their physicians as having pulmonary emphysema, whereas a smaller number presented a predominance of other phenotypes. 9% had also been diagnosed with asthma, which has been described as an overlap COPD–asthma phenotype [32]. This 9% is somewhat lower than the 13% of overlap phenotype described in the COPDGene cohort composed of COPD smokers [32]. Compared to other series of patients with AATD, the percentage found in our study is much lower than the 31% of prevalence of asthma in the NHLBI registry [20] and the 38.6% reported in the Alpha One Foundation Research Network Registry [9]. Our patients

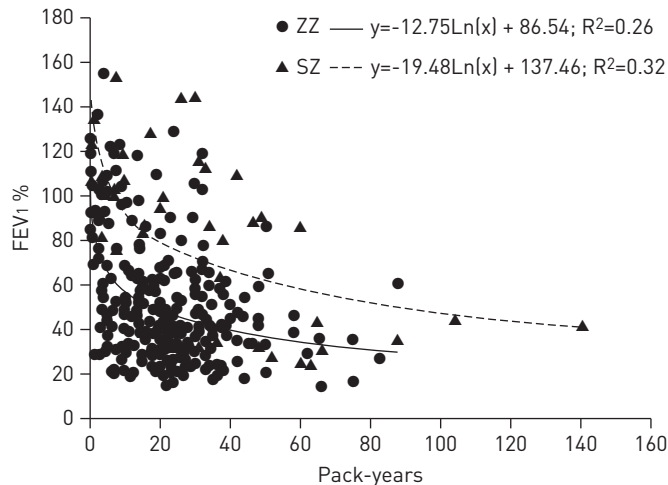


FIGURE 1 Logarithmic regression model of forced expiratory volume in 1 s (FEV1) % predicted and pack-years of smoking for Pi*ZZ and Pi*SZ individuals included in the Spanish and Italian registries.

with overlap COPD–asthma were more frequently female, never-smokers; the mean age at diagnosis was 37.6 years and 45% were under augmentation therapy.

The prevalence of bronchiectasis in our series was 16.9%, being higher in Spain (27.2%) than in Italy (4%). It is not possible to ascertain whether this difference is real or due to the different frequency of assessment of patients using computed tomography (CT). Interestingly, in a well-characterised series of patients with AATD studied using CT scans, PARR *et al.* [33] found exactly the same 27% prevalence of clinically significant bronchiectasis as that in the Spanish cohort. Patients with bronchiectasis had a greater impairment in physiology and health status [33], underlining the importance of the identification of bronchiectasis in this population. The identification of clinical phenotypes may have an impact in the selection of respiratory medications [34].

There is controversy about the susceptibility of the protease inhibitor SZ genotype (Pi*SZ) to develop pulmonary emphysema. A meta-analysis of case–control and cohort studies suggested that patients with Pi*SZ have an odds ratio of 3.26 (95% CI 1.24–8.57) for the development of COPD [35]. However, if one unusually positive study is discounted [36], no increased risk was observed. In an attempt to investigate their natural history, the AIR also included Pi*SZ individuals [11]. We observed that Pi*SZ subjects had more preserved lung function, despite a higher mean smoking consumption, which is in agreement with previous studies describing less emphysema on CT scans and less abnormal respiratory physiology test results in Pi*SZ compared with matched subjects with Pi*ZZ [37]. On plotting the smoking consumption with the FEV1 % pred in both groups of individuals with Pi*SZ and Pi*ZZ, we observed the same type of curve, demonstrating a significant relationship between a higher smoking consumption and a lower FEV1 % pred for the two genotypes. However, the curve of Pi*SZ individuals was displaced by 20–30%, meaning that for any given quantity of smoking consumption a Pi*SZ subject had an FEV1 % pred that was between 20% and 30% better than a Pi*ZZ subject. If we bear in mind the marked difference in confidence intervals of α_1 -AT serum level values in Pi*ZZ and Pi*SZ individuals [38], this would further support the concept that the risk for lung impairment is inversely related to serum α_1 -AT levels. Another interesting observation from the curve was that the impact of smoking is greater at the beginning of the habit. There was steeper decline in lung function with the first 20 pack-years of smoking compared with consequent consumption for both genotypes. It is possible that a survivor effect accounted for the mild decline in FEV1 % pred at the end of the curve, but it is difficult to accept a significant survivor effect influencing the results obtained at the beginning of the curve at low levels of smoking, when the curve is steeper. These results highlight the importance of early identification of subjects with AATD, particularly at an age when they have not started smoking. Family screening is one of the best strategies to detect early cases and prevent the evolution of the disease by vigorous counselling against smoking.

The indication of augmentation therapy in Pi*SZ is not clear [2, 26]; however, 8% of our Pi*SZ subjects were on augmentation (mean FEV1 58.8% pred). It is not possible to ascertain which criteria were used for starting therapy in this particular subgroup. Augmentation therapy is a limited and expensive resource and must be prescribed under strict criteria based on the best evidence available. The observation of augmentation therapy in patients with the Pi*SZ genotype and in patients with normal lung function requires further investigation.

Data derived from large AATD registries have provided information about different aspects of the disease, including its natural course [20, 39]. However, no information on the characteristics of COPD and its different clinical phenotypes in AATD individuals has been available. The current data provide new information that helps to better characterise patients with this rare disease [40].

Acknowledgements

The authors wish to thank Albert Gabarrús (Hospital Clinic, Barcelona, Spain) for his support in the statistical analysis. We also want to acknowledge the work of the members of the registries that provided information about their patients. The Italian AATD detection programme gratefully acknowledges the continuing support from Talecris/Grifols, Kedrion Italy and the Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo. The Spanish registry also acknowledges the continuing support from Talecris/Grifols.

References

- 1 Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α_1 -antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 246–259.
- 2 American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818–900.
- 3 Blanco I, De Serres FJ, Fernández-Bustillo E, et al. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of α_1 -antitrypsin deficiency European countries. *Eur Respir J* 2006; 27: 77–84.
- 4 Luisetti M, Seersholm N. Alpha1-antitrypsin deficiency 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004; 59: 164–169.
- 5 Leiden Open Variation Database. Serpina 1 homepage. https://research.cchmc.org/LOVD2/home.php?select_db=SERPINA1 Date last accessed: September 10, 2012. Date last updated: May 6, 2010.
- 6 National Center for Biotechnology Information (NCBI). dbSNP Short Genetic Variations. www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?locusId=5265 Date last accessed: September 10, 2012.
- 7 Laurell CB, Eriksson A. The electrophoretic α -1 globulin pattern of serum in α -1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 132–140.
- 8 Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, et al. Usefulness of a national registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. *Respir Med* 1998; 92: 1181–1187.
- 9 Stoller JK, Brantly M, Fleming LE, et al. Formation and current results of a patient-organized registry for alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Chest* 2000; 118: 843–848.
- 10 Alpha1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; 75: 397–415.
- 11 Stockley RA, Luisetti M, Miravittles M, et al. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. *Eur Respir J* 2007; 29: 582–586.
- 12 Rachelefsky G, Hogarth DK. Issues in the diagnosis of alpha 1-antitrypsin deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 833–838.
- 13 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html Date last accessed: July 10, 2012. Date last updated: February 2013.
- 14 Lara B, de la Roza C, Vilà S, et al. Development and results of the Spanish registry of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 393–398.
- 15 Lara B, Morales P, Blanco I, et al. Registros de enfermedades respiratorias en España: fundamentos y organización. [Respiratory disease registries in Spain: fundamentals and organization.]. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 389–396.
- 16 Luisetti M, Massi G, Massobrio M, et al. A national program for detection of alpha 1-antitrypsin deficiency in Italy. Gruppo I.D.A. *Respir Med* 1999; 93: 169–172.
- 17 Ferrarotti I, Scabini R, Campo I, et al. Laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. *Transl Res* 2007; 150: 267–274.
- 18 De la Roza C, Rodríguez-Frías F, Lara B, et al. Results of a case-detection programme for alpha-1-antitrypsin deficiency in COPD patients. *Eur Respir J* 2005; 26: 616–622.
- 19 Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, et al. Laboratory testing of individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency in three European Centres. *Eur Respir J* 2010; 35: 960–968.
- 20 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.
- 21 Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, et al. Delay in diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency. A continuing problem. *Chest* 2005; 128: 1989–1994.
- 22 Köhlein T, Janciauskiene S, Welte T. Diagnostic delay and clinical modifiers in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4: 279–287.
- 23 Molina J, Flor X, García R, et al. The IDDEA project: a strategy for the detection of alpha-1 antitrypsin deficiency in COPD patients in the primary care setting. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5: 237–243.
- 24 Rodríguez-Frías F, Miravittles M, Vidal R, et al. Rare alpha-1-antitrypsin variants: are they really so rare? *Ther Adv Respir Dis* 2012; 6: 79–85.
- 25 Ferrarotti I, Baccheschi J, Zorzetto M, et al. Prevalence and phenotype of subjects carrying rare variants in the Italian registry for alpha1-antitrypsin deficiency. *J Med Genet* 2005; 42: 282–287.
- 26 Tonelli AR, Brantly ML. Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency: advances and controversies. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4: 289–312.
- 27 Vidal R, Blanco I, Casas F, et al. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. [Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency.]. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 645–659.
- 28 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.
- 29 Silverman EK, Pierce JA, Province MA, et al. Variability of pulmonary function in alpha-1 antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med* 1989; 111: 982–991.

- 30 Han MK, Agustí A, Calverley PM, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598–604.
- 31 Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. [Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines.]. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 86–98.
- 32 Hardin M, Silverman EK, Barr RG, *et al.* The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011; 12: 127.
- 33 Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, *et al.* Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1215–1221.
- 34 Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, *et al.* Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. [Spanish COPD guidelines (GesEPOC). Pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery.]. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 247–257.
- 35 Dahl M, Hersh CP, Ly NP, *et al.* The protease inhibitor PI*S allele and COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2005; 26: 67–76.
- 36 Bartmann K, Fooke-Achterrath M, Koch G, *et al.* Heterozygosity in the Pi-system as a pathogenetic cofactor in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 284–296.
- 37 Holme J, Stockley RA. CT scan appearance, densitometry, and health status in protease inhibitor SZ alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chest* 2009; 136: 1284–1290.
- 38 Ferrarotti I, Thun GA, Zorzetto M, *et al.* Serum levels and genotype distribution of α_1 -antitrypsin in the general population. *Thorax* 2012; 67: 669–674.
- 39 Tirado-Conde G, Lara B, Casas F, *et al.* Factores asociados a la evolución de la función pulmonar en pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina del registro español. [Factors associated with the evolution of lung function in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency in the Spanish registry.]. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 495–503.
- 40 Luisetti M, Balfour-Lynn IM, Johnson SR, *et al.* Perspectives for improving the evaluation and access of therapies for rare lung diseases in Europe. *Respir Med* 2012; 106: 759–768.



Nota clínica

Déficit de alfa-1-antitripsina asociado a la variante Matawa

Beatriz Lara^{a,*}, Beatriz Martínez-Delgado^b, María Luisa Torres^c, Sandra Marín-Arguedas^d, Ana Bustamante^e y Marc Miravittles^f

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

^b Unidad de Genética Molecular, Área de Genética Humana, Instituto de Investigación en Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Dos de Maig, Barcelona, España

^e Servicio de Neumología, Hospital de Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, España

^f Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de abril de 2013

Aceptado el 9 de mayo de 2013

Palabras clave:

Déficit de alfa-1-antitripsina

Matawa

Registro Español de pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina

R E S U M E N

Los alelos deficitarios más frecuentes son los Pi*S y Pi*Z, pero existen también otras variantes deficientes.

En la presente nota clínica se describen los 2 primeros casos detectados en España de déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT), resultante de la combinación de un alelo nulo Mattawa con un normal Pi*M y con un raro Mmalton.

Ambos casos fueron inicialmente diagnosticados como Pi*MM por isoelectroenfoque (IEE), pero los valores séricos bajos de AAT hicieron sospechar la existencia de alelos deficientes infrecuentes indetectables por IEE, por lo que se realizó un análisis molecular del gen que proporcionó el diagnóstico correcto.

Las incongruencias entre los valores séricos de AAT y el fenotipo deben hacer sospechar la existencia de uno de estos alelos infrecuentes.

© 2013 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Associated With the Mattawa Variant

A B S T R A C T

The most common deficiency alleles for alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD) are Pi*S and Pi*S, but there are also other deficiency variants.

This case report describes the first two cases of AATD detected in Spain resulting from the combination of a null Mattawa allele with a normal Pi*MM, and a rare Mmalton.

Both cases were initially diagnosed as Pi*MM by isoelectric focusing (IEF), but the low serum AAT values led us to suspect the existence of rare deficiency alleles that were undetectable using this technique, and to performing molecular analysis of the gene, which provided the correct diagnosis.

Inconsistencies between serum AAT values and the phenotype should make one suspect the existence of one of these rare alleles.

© 2013 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Alpha-1-antitrypsin deficiency

Matawa

Spanish Registry of patients with

alpha-1-antitrypsin deficiency

Introducción

Los alelos normales de alfa-1-antitripsina (AAT), presentes en el 85-90% de los individuos, se denominan M, y los de la frecuencia más frecuentes, S y Z (frecuencias respectivas: 10 y 1,7% de la población

española)¹. Los alelos M, S y Z expresan respectivamente alrededor del 100, del 40 y del 15% de AAT sérica².

El déficit grave de AAT, definido por niveles séricos por debajo del 35% del valor medio esperado, es una condición rara, generalmente asociada a homocigotos Pi*ZZ y con mucha menor frecuencia a combinaciones de alelos Z, S, raros y nulos. Sin embargo, en los últimos años el laboratorio del Registro Español de Pacientes con Déficit de AAT (REDAAT) ha detectado un 1,6% de alelos raros y nulos³ (tasa comparable a la encontrada en Italia, Suiza, Alemania y Estados Unidos)^{4,5}, la mayoría Mmalton, pero también

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beat1135@gmail.com (B. Lara).

- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1 antitripsina. Arch Bronconeumol. 2006;42:645-59.
- Rodríguez-Frías F, Miravittles M, Vidal R, Campos S, Jardí R. Rare alpha-1 antitrypsin variants: Are they really so rare? Ther Adv Respir Dis. 2012;6:79-85.
- Zorzetto M, Russi E, Senn O, Imboden M, Ferrarotti I, Tinelli C, et al. SERPINA1 gen variants in individuals from general population with reduced alpha-1-antitrypsin concentrations. Clin Chem. 2008;54:1331-8.
- Bornhorst JA, Greene DN, Ashwood ER, Grenache DG. Alpha 1-antitrypsin phenotypes and associated serum protein concentrations in a large clinical population. Chest. 2013;143:1000-8.
- Jardí R, Rodríguez-Frías F, López-Talavera JC, Miravittles M, Cotrina M, Costa X, et al. Characterization of the new alpha-1-antitrypsin-deficient Pi M-type allele, Pi M(vall d'hebron) (Pro(369)→Ser). Hum Hered. 2000;50:320-1.
- Miravittles M, Vilà S, Jardí R, de la Roza C, Rodríguez-Frías F, Vidal R. Emphysema due to alpha-antitrypsin deficiency: Familial study of the YBARCELONA variant. Chest. 2003;124:404-6.
- Curiel D, Brantly M, Curiel E, Stier L, Crystal RG. Alpha-1-antitrypsin deficiency caused by the alpha-1-antitrypsin null(Mattawa) gene: An insertion mutation rendering the alpha-1-antitrypsin gene incapable of producing alpha-1-antitrypsin. J Clin Invest. 1989;83:1144-52.
- Cox DW, Levison H. Emphysema of early onset associated with a complete deficiency of alpha-1-antitrypsin (null homozygotes). Am Rev Respir Dis. 1988;137:371-5.
- Lara B, de la Roza C, Vilà S, Vidal R, Miravittles M. Development and results of the Spanish Registry of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. Int J COPD. 2007;2:1-6.
- Fraizer GC, Harrold TR, Hofker MH, Cox DW. In-frame single codon deletion in the M(Malton) deficiency allele of alpha-1-antitrypsin. Am J Hum Genet. 1989;44:894-902.
- Graham A, Kalsheker NA, Newton CR, Bamforth FJ, Powell SJ, Markham AF. Molecular characterisation of three alpha-1-antitrypsin deficiency variants: Proteinase inhibitor (Pi) Null (Cardiff) (asp256-to-val), Pi M(Malton) (phe51-deletion) and Pi I (arg39-to-cys). Hum Genet. 1989;84:55-8.



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Artículo especial

Registros de enfermedades respiratorias integrados en el Registro Nacional de Enfermedades Raras

Beatriz Lara Gallego^{a,*}, Ignacio Abaitua Borda^b, Genaro Galán Gil^c, Diego Castillo Villegas^{d,h},
Álvaro Casanova Espinosa^e, Esteban Cano Jiménez^f, Iñigo Ojanguren Arranz^g
y Manuel Posada de la Paz^b

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida, España

^b Instituto de Investigación en Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^d Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^e Servicio de Neumología, Hospital del Henares, Coslada, Madrid, España

^f Servicio de Neumología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^h Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB-San Pau), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de diciembre de 2013

Aceptado el 3 de febrero de 2014

On-line el xxx

Palabras clave:

Registros
Enfermedades respiratorias minoritarias
Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
Instituto de Salud Carlos III
Instituto de Investigación de Enfermedades Raras
Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación

Keywords:

Registry
Minority respiratory diseases
Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery
Instituto de Salud Carlos III
Instituto de Investigación de Enfermedades Raras
Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación

R E S U M E N

En el presente trabajo se describen las características generales, objetivos y aspectos organizativos de los registros de enfermedades respiratorias minoritarias integrados en el Registro Nacional de Enfermedades Raras del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), con el objetivo de dar a conocer su existencia y fomentar la participación de los profesionales.

Se recoge información sobre registros de las siguientes enfermedades: déficit de alfa-1 antitripsina, estenosis traqueal idiopática, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans del adulto, linfangioleiomiomatosis, proteinosis alveolar y sarcoidosis.

© 2013 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Respiratory Diseases Registries in the National Registry of Rare Diseases

A B S T R A C T

This report describes the general characteristics, objectives and organizational aspects of the registries of minority respiratory diseases included in the National Registry of Rare Diseases of the Research Institute for Rare Diseases (ISCIII), in order to publicize their existence and encourage the participation of professionals.

Information is collected on the following conditions: alpha-1 antitrypsin deficiency, idiopathic tracheal stenosis, adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, alveolar proteinosis, and sarcoidosis.

© 2013 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) tiene una larga tradición y una amplia experiencia en los registros

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beat1135@gmail.com (B. Lara Gallego).

de enfermedades respiratorias, incluyendo algunas minoritarias (ERM)¹. Por otro lado, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) incluyó a las enfermedades raras (ER), como una de sus líneas prioritarias de actuación y fruto de este interés se creó el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) en 2003 cuyo objetivo es el fomento y ejecución de la investigación clínica y básica, formación y apoyo a la referencia sanitaria e innovación en la atención de la salud en ER.

Las funciones del IIER, entre otras, son las de identificar la magnitud de las ER, estableciendo un sistema de información de base epidemiológica que permita obtener información precisa sobre la prevalencia de estas enfermedades, pero también sobre la distribución de los recursos sanitarios dedicados a ellas. Para ello, se creó en 2005 el Registro Nacional de Enfermedades Raras (RNER) cuya finalidad es el seguimiento, control de la salud e investigación de los pacientes afectados por ER, familiares y población control, que participa en los estudios de investigación. El registro se ha reforzado a través del proyecto SpainRDR de sus siglas en inglés (Spanish Rare Diseases Registry Research Network [Red Española de Registros de Enfermedades Raras para la Investigación]: <https://spainrdr.isciii.es>) financiado por el ISCIII, al amparo del Consorcio Internacional de investigación de Enfermedades Raras (IRDiRC), constituyendo un proyecto en red dentro de este consorcio internacional (<http://www.irdirc.eu> y también <http://ec.europa.eu/research/health/medical-research/rare-diseases/irdirc.en.html>).

Los objetivos comunes de ambas instituciones en las ER motivaron la instauración de un convenio para la promoción de los registros de ERM en 2011. Para ello, se estableció la creación de un grupo de seguimiento o supervisión de los trabajos relacionados con el convenio, la denominación de responsables de cada registro y la designación por parte de SEPAR de la persona responsable de la marcha del convenio. El grupo de responsables de cada ERM incluida en el RNER actúa como coordinador de la red de expertos de dicha patología. Sus funciones son el diseño de las variables específicas y evolutivas, la actividad registral y la promoción de la investigación.

Para el mejor funcionamiento y coordinación de los datos de estas enfermedades en el marco del RNER, los responsables de cada registro y los neumólogos que participan en dichos registros suscriben un reglamento de funcionamiento interno, que sigue las bases y criterios de SEPAR, publicado en febrero de 2013, y las recomendaciones del propio Instituto de Investigación en Enfermedades Raras, relacionadas con las normas de fichero de nivel 3 de seguridad de la Agencia Española de Protección de datos (AEPD). Dicho reglamento también describe las condiciones de explotación de los datos.

Registro Nacional de Enfermedades Raras

El RNER consta de 2 líneas estratégicas principales: los registros de pacientes orientados a resultados clínicos y a la historia natural, y los registros de base poblacional dirigidos a la investigación epidemiológica, socio-sanitaria y a la planificación de temas relacionados con aspectos socio-sanitarios.

Los registros de pacientes pueden estar formalizados a través de convenios con sociedades científicas o a partir de la experiencia de una institución o de una red de expertos¹. Uno de los problemas de este tipo de registros, y de la información que suministran, es que los casos incluidos están limitados a los atendidos en los centros participantes, existiendo la posibilidad de incurrir en un sesgo de selección hacia los casos más graves. La notificación de casos es voluntaria, circunscrita a determinados expertos y se requiere el consentimiento del paciente².

Actualmente las sociedades científicas que han llegado a un acuerdo de colaboración con el ISCIII, y están participando en esta estrategia de desarrollo de registros de pacientes dentro del

RNER y en relación también con el SpainRDR, son, además de la SEPAR: la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP), la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC), la Red Europea de Anemias Congénitas (ENERCA), la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC), la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) y la Sociedad Española de Neurología (SEN), así como el Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT). En la actualidad, se mantienen negociaciones con otras 5 sociedades, además de redes de investigación como el CIBERNED. También se han firmado acuerdos con la industria farmacéutica y la propia Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). A nivel internacional, el consorcio IRDiRC ya ha puesto en marcha proyectos muy relacionados con SpainRDR, como el proyecto RD-CONNECT (<http://www.rd-connect.eu>) y previamente la DG SANCO de la Comisión Europea había aprobado el proyecto EPIRARE (<http://www.epirare.eu>). El primero tratará de estandarizar los registros de pacientes, sus biobancos y datos procedentes de investigaciones «omics» a nivel internacional, mientras que el segundo ha definido las bases de la futura plataforma europea de registros de ER que se implantará en los próximos años en el Joint Research Centre (JRC) de la Comisión Europea, localizado en Ispra, Italia. El IIER está implicado en ambos proyectos como socio de los mismos y responsable de actividades como la definición de la calidad, de la selección y definición de las variables comunes a intercambiar y la interoperabilidad entre biobancos.

En cuanto al funcionamiento del RNER y del proyecto SpainRDR, el registro de base poblacional pretende recoger información de todas las ER, a través de la colaboración con todas las comunidades autónomas (CCAA), para lo que se han elaborado unas estrategias de recogida de datos a través de diferentes fuentes de información electrónicas, como el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), que contiene la información procedente de las altas hospitalarias, los registros de mortalidad, las fuentes de atención primaria, los programas de cribado neonatal y malformaciones congénitas, entre otras. En un futuro próximo, esta información, una vez validada y consolidada, permitirá estimar la incidencia de las diferentes enfermedades, su localización más frecuente, la prevalencia y la supervivencia, siempre que se pueda desarrollar un seguimiento adecuado de cada uno de los casos³.

Cada una de las 17 CCAA está elaborando su propio registro autonómico de ER; en el caso de las ciudades autónomas, Ceuta y Melilla, la información se revierte al IIER que se encargará de establecer un registro para ellas. Cada CCAA posteriormente suministrará datos procedentes de las diferentes fuentes de información al RNER.

Además, el RNER ofrece la posibilidad del autorregistro de los pacientes, es decir, cualquier persona afectada por una enfermedad catalogada como rara o sus padres o tutores legales puede registrarse en la web, facilitar información clínica sobre su enfermedad y otorgar su consentimiento informado para que sus datos puedan ser utilizados en investigación. El acceso al RNER se realiza a través de la página: <https://registoraras.isciii.es>.

Para la creación de los registros de ERM dentro del Registro Nacional, cada comité asesor ha seleccionado las variables relevantes a recoger. Además, se ha estandarizado la recogida de los parámetros comunes (datos demográficos, tabaquismo, pruebas de función respiratoria, gasometría y test de marcha) para poder, en un futuro, comparar datos entre registros. Así mismo, a los parámetros puramente respiratorios se han añadido cuestionarios genéricos de calidad de vida que permitirán comparar el impacto de las ERM con otras ER no respiratorias o incluso con enfermedades comunes.

Todos los registros incluyen información de calidad adecuada a cada proceso, se han adaptado a la legislación vigente sobre protección de datos y serán accesibles tanto desde la web del registro nacional (<https://registoraras.isciii.es>) como desde la web

de la SEPAR (www.separ.es) o desde la propia web del proyecto SpainRDR (<https://spainrdr.isciii.es>).

Las actualizaciones de los contenidos de cada registro son responsabilidad de cada comité asesor y, en última instancia, de cada coordinador, como representante del comité asesor ante la SEPAR y el IIER.

El RNER no proporciona fondos para el desarrollo de investigaciones paralelas a partir de los datos del registro. Este tipo de desarrollos deberán financiarse, si se precisan fondos para ello, con cargo a ayudas provenientes de la propia sociedad o de agencias de investigación nacionales e internacionales. La incorporación del RNER al concierto internacional de IRDiRC facilitará y promoverá la colaboración con registros similares desarrollados en otros países.

De esta breve descripción se deducen las múltiples aplicaciones de la información recogida y las ventajas que la acumulación de datos de calidad tiene para la investigación biomédica en el momento actual, en el que la experiencia individual de los profesionales sobre una enfermedad se ve reforzada por las opciones tecnológicas de compartir información en aras de mejorar nuestro conocimiento.

Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1 antitripsina

El déficit de alfa-1 antitripsina (AAT) es consecuencia de mutaciones que confieren cambios conformacionales en la proteína AAT que condicionan su función. Se manifiesta principalmente como enfisema pulmonar, cirrosis hepática y, con menor frecuencia, como otras enfermedades (paniculitis, vasculitis...).⁴ Se estima que en España habría alrededor de 12.000 individuos con déficit grave de AAT⁵.

El Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1 antitripsina (REDAAT), constituido a principios de los años 90, forma parte del área de trabajo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de la SEPAR. La finalidad del REDAAT desde su fundación es profundizar en el conocimiento sobre el déficit de AAT, contribuir a su difusión, mejorar el tratamiento de las personas afectadas y estimular la investigación⁶⁻¹¹.

Los recursos con los que cuenta el REDAAT actualmente son: un comité asesor formado por 12 neumólogos, 3 pediatras y 3 investigadores básicos y cuenta además, con los responsables del laboratorio de referencia y el personal que se encarga del soporte informático. Colaboran en el registro más de 300 médicos de toda España. El principal recurso técnico es www.redaat.es que legalmente pertenece a la Fundación Española de Pulmón-Respira. Incluye la base de datos de los casos de déficit de AAT, cuyo fichero está registrado en la AEPD. Dispone de un área de acceso público con información general y de un área de acceso restringido para profesionales sanitarios, que incluye la ficha de recogida de datos de los pacientes, así como información a tiempo real de los casos registrados y características globales, diagnóstico y tratamiento.

El REDAAT ha colaborado activamente en el registro internacional Alpha One International Registry ([AIR] <http://www.antitrypsindeficiency.org>) desde su formación, y con algunos registros nacionales europeos^{12,13}.

Dado que este registro dispone de su propio dominio y una base de datos en funcionamiento, creada con anterioridad a la constitución del RNER, no está integrado en la plataforma de este registro sino que comparte la información con él.

En la **tabla 1** se resumen las características de los casos registrados.

Registro Español de Estenosis Traqueal

Dentro de la denominada estenosis traqueal se pueden definir 2 grupos: la estenosis laringotraqueal benigna secundaria y la idiopática¹⁴.

Tabla 1

Datos basales de la población de pacientes incluida en el Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1 antitripsina (2001-2013)

	n = 505
Mujeres/varones	200/305
Edad (media, DE)	55,8 (15,9)
FEV1 (L) (media, DE)	0,9 (1,33)
FVC (L) (media, DE)	2 (1,9)
Tratamiento sustitutivo	17,2%
Trasplante pulmonar	3,4%
Mortalidad	8,12%

DE: desviación estándar; FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; L: litros.

La estenosis traqueal idiopática es una enfermedad caracterizada por el desarrollo de una estenosis cicatricial fibrosa a nivel del cricoides y el tercio superior de la tráquea, con presencia de engrosamiento de la submucosa, sin afectación del cartílago subyacente. Afecta mayoritariamente a mujeres y los síntomas principales son disnea progresiva y estridor que se desarrollan a lo largo de años. Su diagnóstico es incompatible con la presencia de otros antecedentes relacionados con estenosis de la vía aérea superior que definirían la estenosis secundaria¹⁵.

Su incidencia y prevalencia son desconocidas, al igual que la etiología y los factores pronósticos. Tampoco se dispone de normativas específicas sobre su diagnóstico y tratamiento, ni todavía se ha incluido en los catálogos internacionales de ER. La experiencia acumulada en esta enfermedad se centra, principalmente, en las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas para su tratamiento¹⁶⁻²¹.

Las estenosis laringotraqueales benignas secundarias suelen estar motivadas por una de las siguientes causas: postintubación, postraumática, por inhalación de humos tóxicos, posquirúrgica, infecciosa, inflamatoria, compresión extrínseca y neurológica, y no son el objetivo de este registro¹⁴.

En los últimos 30 años la cirugía traqueal, junto con otras alternativas terapéuticas (láser, dilataciones y prótesis traqueales), ha conseguido que la mayoría de estas lesiones benignas laringotraqueales puedan ser tratadas, si bien su relativa rareza limita la experiencia acumulada por los centros asistenciales.

El Registro Español de Estenosis Traqueal (REET) está integrado en el Área de Cirugía Torácica de la SEPAR. Más de 40 profesionales se han inscrito en el grupo de colaboradores de este registro. Su base de datos está integrada en la plataforma del RNER y la recogida de casos se iniciará en 2014.

Registro Español de Histiocitosis Pulmonar de Células de Langerhans

La histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (HPCL) en el adulto se caracteriza por una proliferación peribronquiolar del histiocito de Langerhans, célula dendrítica que participa en la respuesta inmune. Sin preferencia de género, afecta fundamentalmente a adultos entre 20 y 40 años de edad. La evolución es en general benigna, aunque cerca de un 30% presenta un progresivo deterioro de la función pulmonar. Si bien se relaciona con el hábito tabáquico, puesto que el 95% de los afectados son fumadores, la etiología no está aclarada, como tampoco la incidencia ni la prevalencia exacta de la HPCL en adultos.

Recientemente, se ha publicado un documento de consenso de expertos que recoge las recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, que se espera que facilite la estandarización de los procedimientos²². El principal tratamiento, en casos graves, es el trasplante pulmonar aunque se ha propuesto el uso de quimioterápicos para tratar la progresión de la enfermedad.

En nuestro entorno existen pocos datos sobre las características de la HPCL y su manejo. Recientemente se ha publicado la primera serie multicéntrica, que demuestra la importancia del uso de guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, como la anteriormente propuesta²³. Además, profundiza en el interrogante del tabaco como desencadenante de la enfermedad y la necesidad de indagar en otras posibles vías fisiopatológicas.

El Registro Español de Histiocitosis Pulmonar de Células de Langerhans (REHPCL) forma parte del programa integrado de investigación de enfermedades intersticiales difusas de la SEPAR (PII-EPID). Consta de un comité asesor formado por 5 expertos, su base de datos está ubicada en la plataforma del RNER y se ha iniciado la recogida de casos en septiembre de 2013. Este registro, además de una vertiente puramente epidemiológica, tiene como objetivo desarrollar paralelamente proyectos de investigación que favorezcan la investigación translacional sobre esta patología. En este contexto, nació el proyecto Caracterización funcional y genética de la HPCL, en el que participan diversos investigadores de la SEPAR y del IIER (ISCIII). El proyecto ha recibido una beca de la Fundación Mutua Madrileña y del PII-EPID (Ayudas a la investigación EPID-Futuro).

Registro Español de Linfangleiomiomatosis

La linfangleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad pulmonar que afecta a mujeres jóvenes en edad fértil. Se caracteriza por un crecimiento anómalo de células musculares lisas atípicas (células LAM) a nivel pulmonar, incluyendo las vías aéreas y los vasos linfáticos y sanguíneos, que da lugar a la formación de quistes, lo que finalmente conlleva una destrucción del parénquima pulmonar. Se distinguen 2 tipos de LAM: una forma esporádica con afectación exclusivamente pulmonar (LAM esporádica) y otra asociada al complejo esclerosis tuberosa, que es un síndrome neurocutáneo autosómico dominante, ligado a mutaciones en los genes TSC1 y TSC2.

Debido a su baja prevalencia es una enfermedad bastante desconocida. Muchos de los síntomas de la enfermedad (disnea, tos) son similares a los de otras enfermedades pulmonares como el asma o la bronquitis crónica, lo que hace que se diagnostique tardíamente.

No se conoce la verdadera incidencia de la LAM. En Estados Unidos, la sociedad americana de LAM (The LAM foundation) tiene 1.300 pacientes registradas. En España, el grupo de trabajo de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) de la SEPAR en colaboración con la Asociación Española de Pacientes con LAM (AELAM), recogió 72 casos procedentes de 23 centros de 8 CCAA y Andorra, en un estudio transversal, como base del Registro Español de LAM (RELAM). Las características generales recogidas en este registro se describen en la [tabla 2](#)²⁴.

El RELAM está integrado dentro del PII-EPID y consta de un comité asesor compuesto por 8 personas. Su base de datos está ubicada en la plataforma del RNER y la recogida de casos se ha iniciado en septiembre del 2013.

Registro Español de Proteinosis Alveolar

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una enfermedad caracterizada por una acumulación alveolar de proteínas y lípidos del surfactante, que produce una alteración en el intercambio gaseoso y puede desencadenar insuficiencia respiratoria.

Existen 3 formas de PAP: la autoinmune o adquirida, secundaria y congénita.

La primera representa el 90% de las PAP del adulto, comienza alrededor de la 5.ª década, es más frecuente en hombres (2:1) y presenta anticuerpos antiestimuladores de colonias granulocíticas (anti-GM-CSF). La forma secundaria, que completa el 10%

Tabla 2
Características de los pacientes con LAM

Características de los pacientes	
Edad (años) media (DE)	44,56 (11,10)
Antecedentes familiares de EPID n (%)	1 (1,4)
Esclerosis tuberosa n (%)	9 (12,5)
Menopausia n (%)	19 (26,4)
Síntomas n (%)	
Disnea	64 (88,9)
Tos	32 (44,4)
Neumotórax	37 (51,4)
N.º de neumotórax/paciente	1,65
Hemoptisis (%)	8 (11,1)
Angiomiolipoma renal n (%)	28 (38,9)
Trasplante pulmonar n (%)	16 (22,2)
Éxitus n (%)	9 (12,5)

DE: desviación estándar; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; LAM: linfangleiomiomatosis; NS/NC: no sabe/no contesta.

Fuente: Modificada de Antón et al.²³.

restante de las PAP del adulto, con una edad de inicio similar a la autoinmune, es más frecuente en hombres (1,5:1) que padecen enfermedades hematológicas (especialmente síndrome mielodisplásico), infecciones respiratorias o enfermedades autoinmunes, cursa con anti-GM-CSF negativos y tiene un peor pronóstico que las de origen autoinmune (supervivencia media a 2 años del 50% y a 5 años del 35%). Finalmente se conoce la congénita que suele asociarse a mutaciones de los genes que codifican las proteínas del surfactante pulmonar.

La PAP en general tiene una prevalencia de 3,7 pacientes por millón de habitantes, si bien depende de la zona geográfica al tener una asociación racial.

Se desconoce el número total de casos existentes en España. Los resultados más significativos de las series publicadas tanto a nivel nacional como internacional se resumen en la [tabla 3](#)²⁵⁻³⁴.

El Registro Español de Proteinosis Alveolar (REPA) está integrado en el PII-EPID de la SEPAR y su comité asesor está formado por 5 neumólogos. La base de datos se encuentra en la plataforma del RNER y el registro de casos se ha iniciado en septiembre de 2013.

Registro Español de Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica que afecta principalmente a pulmón (90%) y tejido linfático, pudiendo afectar a otros órganos³⁵.

La incidencia y prevalencia global varían en función de la región geográfica analizada, hallándose más de 50/100.000 casos en países nórdicos, mientras que en otros como Japón o España la prevalencia descrita es de < 10/100.000 habitantes, con una alta frecuencia del síndrome de Löfgren (48%)³⁶. Afecta principalmente a adultos de edad media. Las grandes series de pacientes, estudiadas durante los últimos 30 años, indican que es probable que sea necesaria una combinación de factores ambientales predisponentes y una genética susceptible para desarrollar la enfermedad, aunque no hay estudios concluyentes^{37,38}. Diferentes publicaciones en la literatura señalan la relevancia de algunos agentes infecciosos (bacterias, virus, hongos) así como la exposición a ambientes rurales.

Uno de los principales problemas clínicos es saber si existe actividad inflamatoria, siendo la dosificación de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) la más estudiada, si bien la hipergemia de las pruebas cutáneas retardadas y la linfopenia en sangre periférica también se han utilizado³⁹. Por otra parte se ha observado que los pacientes que padecen esta enfermedad presentan disfunciones inmunológicas en el reconocimiento, procesamiento y presentación de los potenciales antígenos, por los macrófagos y linfocitos T⁴⁰.

Tabla 3

Datos clínicos de los casos españoles de PAP publicados desde 1995 hasta la fecha, diferenciándolos según etiología. Resumen de las grandes series mundiales de PAP publicadas hasta la fecha

	Casos españoles (1995-actual) ²⁷⁻³³				Series mundiales ²⁴⁻²⁶		
	Total casos	Forma autoinmune	Forma secundaria	Forma congénita	Seymour (2002)	Inoue (2008)	Bonella (2011)
Sujetos n (%)	7 (100)	3 (42)	3 (42)	1 (15)	410	248	70
Edad media	24,4 ± 14	32,5 ± 7,2	36,8 ± 10,8	3	39	51	43
Ratio sexo (H:M)	1,3:1	2:1	2:1	0:1	2,6:1	2:1	1,3:1
Hábito tabáquico n (%)							
Activo	3 (42)	1 (33)	2 (66)	0	n.d.	62 (29)	34 (49)
Exfumador	1 (15)	1 (33)	0	0	n.d.	62 (29)	21 (30)
No fumador	3 (42)	1 (33)	1 (33)	1 (100)	114 (28)	93 (43)	15 (21)
Días evolución clínica (media ± DE)	58,4 ± 72,4	147 ± 42,4	90 ± 21,3	6	210	300	270
Clínica n (%)							
Tos	5	2 (66)	2 (66)	1 (100)	n.d.	51 (20,5)	46 (66)
Disnea	3 (42)	2 (66)	1 (33)	0	n.d.	119 (48)	66 (94)
Pérdida de peso	2 (28)	1 (33)	1 (33)	0	n.d.	n.d.	30 (43)
Fiebre	3 (42)	1 (33)	1 (33)	1 (100)	n.d.	n.d.	n.d.
Exploración física n (%)							
Crepitantes	2 (28)	2 (66)	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
Acropaquias	1 (15)	1 (33)	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
Analítica							
Ac. anti-GM-CSF +	1 (15)	1 (33)	0	0	n.d.	223 (90)	30 (43)
Funcionalismo respiratorio							
FVC (media ± DE) (%)	71,4 ± 24,2	60,3 ± 12,7	98 ± 12,2	n.d.	n.d.	88 ± 18,9	71 ± 15
TLC (media ± DE) (%)	75,7 ± 14,5	69,1 ± 10,6	91,4 ± 18,3	n.d.	n.d.	n.d.	76 ± 15
DLCO (media ± DE) (%)	62,5 ± 16,3	51,6 ± 13,4	70	n.d.	n.d.	68,6 ± 26,6	47 ± 18
PaO ₂ (media ± DE) (mmHg)	66,1 ± 5,6	65,2 ± 7,7	n.d.	n.d.	60 ± 7	71,8 ± 13,5	69 ± 14
Sat. basal oxígeno (%)	n.d.	n.d.	n.d.	93	n.d.	n.d.	n.d.
TACAR torácica n (%)							
Vidrio deslustrado	4 (58)	2 (66)	2 (66)	0	n.d.	n.d.	n.d.
Patrón en empedrado	3 (42)	1 (33)	1 (33)	1 (100)	n.d.	n.d.	n.d.
Diagnóstico definitivo n (%)							
Lavado broncoalveolar	3 (42)	1 (33)	2 (66)	0	n.d.	n.d.	n.d.
Biopsia transbronquial	2 (28)	1 (33)	1 (33)	0	n.d.	n.d.	n.d.
Biopsia quirúrgica	2 (28)	1 (33)	0	1 (100)	291(71)	110 (44)	24 (34)
Tratamiento n (%)							
LBA total	2 (28)	1 (33)	0	1 (100)	221(54)	n.d.	63 (90)
GM-CSF inh. o sc.	2 (28)	2 (66)	0	0	n.d.	n.d.	1 (1,4)
Del proceso subyacente	3 (42)	0	3 (100)	0	n.d.	n.d.	n.d.

DE: desviación estándar; DLCO: test de transferencia de monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada; GM-CSF: factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos-monocitos; inh: inhalado; LBA: lavado broncoalveolar; n.d.: dato no disponible; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PAP: proteinosis alveolar pulmonar; Sat: saturación; sc: subcutáneo; TACAR: tomografía axial computerizada de alta resolución; TLC: capacidad pulmonar total.

Tabla 4

Casística de la sarcoidosis del Hospital Universitario Vall d'Hebron (2004-2012)

Características clínicas radiológicas y funcionales (n = 66)	Estudio de laboratorio			
		n/N		
Sexo mujer	38 (57%)	Linfocitos < 20% en SP	14/56	25%
Edad en años (rango)	49 (20-78)	LDH > 210 UI/L	35/43	81%
Fumadores activos	21 (32%)	ECA (UI/L) elevada	13/52	25%
Estadificación radiológica (TC de tórax) n (%)		IgG+ aves	4/20	20%
I	15 (25)	IgG+ hongos	3/24	13%
II	15 (25)	Alfa 2 elevada	3/35	8,6%
III	25 (40)	Gamma elevada	12/38	32%
IV	4 (7)	Linfocitosis > 20% LBA	32/40	72%
Acropaquia	6 (11)	Linfocitosis > 40% LBA	5/40	13%
FVC %	82 (± 25,5)	Linfocitosis > 50% LBA	3/40	7%
DLCO%	68 (± 19,13)			

Alfa 2 elevada: >10,7%; DLCO: test de transferencia de monóxido de carbono; ECA: enzima convertora de la angiotensina; FVC: capacidad vital forzada; Gammaglobulina elevada: > 19,3%; IgG: inmunoglobulina G; LBA: lavado broncoalveolar; LDL: lipoproteína de baja densidad; SP: sangre periférica; TC: tomografía computerizada.

En la **tabla 4** se describen los datos generales de la mayor serie española publicada y en la **tabla 5** se presentan las características de la serie del Hospital Vall d'Hebron (años 2005-2012) que constituye el punto de partida del registro⁴¹.

El Registro Español de Sarcoidosis (RESAR) está integrado dentro del PII-EPID y su comité asesor está formado por 7 médicos. La base

de datos se encuentra en la plataforma del RNER y el registro de casos se ha iniciado en septiembre de 2013.

Aunque el desarrollo inicial de todos los registros haya sido llevado a cabo por un grupo reducido de expertos en cada enfermedad, son una herramienta colaborativa en la que cualquier clínico podrá notificar su caso y también cualquier investigador podrá

Tabla 5
Sarcoidosis en Cataluña: análisis de 425 casos

Características clínicas de una serie de 425 casos de sarcoidosis en Cataluña	N.º de pacientes	%
Eritema nudoso	188	44
Síndrome respiratorio (tos, disnea o dolor torácico)	72	17
Radiografía de tórax rutinaria anómala	40	9
Síndrome osteoarticular	36	8
Poliadenopatías periféricas	31	7
Síndrome constitucional (astenia, anorexia o pérdida de peso)	21	5

Fuente: Modificada de Badrinas et al.⁴¹.

beneficiarse de la explotación de la información contenida en los mismos, previa solicitud al comité científico.

Discusión

En el presente artículo, se proporciona información de los registros de ERM desarrollados en España, en coordinación con el RNER.

Su valor radica en la acumulación de información de los escasos casos existentes y permitirá a la comunidad científica profundizar en el conocimiento de estas enfermedades, pero también tendrá utilidad para los clínicos no expertos en ellas ya que dispondrán de información actualizada y acceso a los expertos en el caso de encontrarse con un paciente afectado. Así mismo, tendrá utilidad para las instituciones sanitarias en la adecuación de los recursos para la asistencia a los pacientes al disponer de información actualizada y dinámica de todo el territorio.

La incorporación de la información recogida por los registros de base poblacional de cada CCAA permitirá tener una visión más próxima a la realidad de la práctica clínica diaria que la que pueden aportar registros de participación voluntaria.

Al igual que en los ensayos clínicos, la calidad de los datos recogidos es fundamental para determinar la validez de los resultados extraídos. En los registros, como estudios observacionales, existe el riesgo de que se produzcan sesgos de muchos tipos, aunque los más frecuentes son los que afectan a la selección de casos y a la calidad de la información disponible, sobre todo de las variables principales (precisión del diagnóstico y su codificación)⁴². En el caso del RNER, la posibilidad de poder contrastar los datos procedentes de los registros de pacientes con los aportados por los de las CCAA permitirá conocer la representatividad de la muestra y la validez de los resultados a partir de ella.

El papel de los registros en la toma de decisiones sobre la eficacia de los tratamientos es todavía controvertido. No obstante, su papel en la fase de postautorización de los tratamientos, para el seguimiento de efectos secundarios cuando estos son superiores al ensayo clínico y se recogen en un mayor número de casos, así como el análisis de coste-efectividad de dichos tratamientos es fundamental y no puede ser suplantado por un diseño tradicional tipo ensayo clínico⁴³⁻⁴⁵.

El RNER del IIER (ISCIII) está incluido en la Estrategia de Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Es una pieza clave de la misma al servir como fuente de información para el desarrollo de políticas socio-sanitarias de planificación y para la investigación. La contribución de todas las CCAA, junto a las sociedades de profesionales, la industria y los propios pacientes, hace de esta herramienta una oportunidad única de cohesión del sistema y proporciona enormes posibilidades de cooperación internacional.

Autoría/colaboradores

Beatriz Lara: redacción del artículo y administradora del REDAAT; Manuel Posada e Ignacio Abaitua: redacción del artículo y responsables del diseño y puesta en funcionamiento del RNER; Genaro Galán: redacción del artículo y coordinador del REET; Diego

Castillo: redacción del artículo y coordinador del REHPCL; Álvaro Casanova: redacción del artículo y coordinador del RELAM; Esteban Cano: redacción del artículo y coordinador del REPA; Íñigo Ojanguren: redacción del artículo y coordinador del RESAR.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses y han participado por igual en la redacción de este trabajo.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer su extraordinaria labor a la Asociación Española de Pacientes con Déficit de Alfa-1 antitripsina, representada por la Sra. Shane Fitch y el Sr. Mariano Pastor y a la Asociación Española de Pacientes con Linfangioleiomatosis, representada por la Sra. Asunción Valdivielso y la Sra. M.^a Luz Vila.

También agradecen al Dr. Ruiz Manzano, presidente de la SEPAR en 2011, su apoyo a este proyecto desde sus inicios, sin el cual no habría sido posible que viera la luz.

Bibliografía

- Lara B, Morales P, Blanco I, Vendrell M, de Gracia J, Monreal M, et al. Registros de enfermedades respiratorias en España: fundamentos y organización. Arch Bronconeumol. 2011;47:389-96.
- Zurriaga O, Martínez C, Arizo V, Sánchez MJ, Ramos J, García MJ, en nombre de los integrantes de la Red REpIER. Los registros de enfermedades en la investigación epidemiológica de las enfermedades raras en España. Rev Esp Salud Pública. 2006;80:249-57.
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Directorio de Registros Sanitarios Españoles de utilidad en Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: AETS-ISCIII; 2000.
- Lara B. EPOC y déficit de alfa-1-antitripsina. EPOC de la etiopatogenia al tratamiento. Arch Bronconeumol. 2010;46 supl 4:2-8.
- Blanco I, Fernández-Bustillo E, de Serres FJ, Alkassam D, Rodríguez Menéndez C. Pi* S and Pi* Z alpha 1-antitrypsin deficiency: Estimated prevalence and number of deficient subjects in Spain. Med Clin (Barc). 2004;123:761-5.
- Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, Bustamante A, España PP, Casas F, et al. Usefulness of a national Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. Respir Med. 1998;92:1181-7.
- Lara B, de la Roza C, Vilà S, Vidal R, Miravittles M. Development and results of the Spanish Registry of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. Int J COPD. 2007;2:1-6.
- Miravittles M, Vilà S, Jardí R, de la Roza C, Rodríguez-Frías F, Vidal R. Emphysema due to alpha-1-antitrypsin deficiency: Familial study of the YBarcelona variant. Chest. 2003;124:404-6.
- 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.
- De la Roza C, Lara B, Vilà S, Miravittles M. Déficit de alfa-1 antitripsina: situación en España y desarrollo de un programa de detección de casos. Arch Bronconeumol. 2006;42:290-8.
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1 antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de Alfa-1 antitripsina. Arch Bronconeumol. 2006;42:645-59.
- Stockley RA, Luisetti M, Miravittles M, Piitulainen E, Fernández P, on behalf of the Alpha One International Registry (A.I.R.) group. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. Eur Respir J. 2007;29:582-6.
- Piras B, Ferrarotti I, Lara B, Martínez M, Bustamante A, Ottaviani S, et al. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2013;42:54-64.
- Lorenz RR. Adult laryngotracheal stenosis: Etiology and surgical management. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;11:467-72.
- Mark EJ, Meng F, Kradin RL, Mathisen DJ, Matsubara O. Idiopathic tracheal stenosis: A clinicopathologic study of 63 cases and comparison of the pathology with chondromalacia. Am J Surg Pathol. 2008;32:1138-43.
- Borro JM, Tarrazona V, París F, Galán G. Estenosis traqueales no tumorales: consideraciones terapéuticas en 102 pacientes. Arch Bronconeumol. 1990;26:17-22.
- Grillo HC, Mark EJ, Mathisen DJ. Idiopathic laryngotracheal stenosis and its management. Ann Thorac Surg. 1993;56:80-7.
- Maldonado F, Loisel A, Depew ZS, Edell ES, Ekblom DC, Malinchoc M, et al. An evolving therapeutic algorithm. Laryngoscope. 2013. doi: 10.1002/lary.24287.
- Morcillo A, Wins R, Gómez-Caro A, Parada M, Molins L, Tarrazona V. Single-staged laryngotracheal reconstruction for idiopathic tracheal stenosis. Ann Thorac Surg. 2013;95:433-9.

20. Liberman M, Mathissen D. Treatment of idiopathic laryngotracheal stenosis. *Semin Thorac Cardiovasc Surgery*. 2009;21:278-83.
21. George M, Lang F, Pasche P, Monnier P. Surgical management of laryngotracheal stenosis in adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262:609-15.
22. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: Recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:72.
23. Castillo D, Martín-Arroyo I, Moreno A, Balcells E, Villar A, Vicens V, et al. Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans en adultos: aproximación a la realidad española. *Medicina Clínica*. En prensa 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.039>
24. Antón E, Casanova A, Xaubet A, Román A, Villena V, Montero MC, et al. Sarcoidosis. *Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009;26:85-9.
25. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:215-35.
26. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:752-62.
27. Bonella F, Bauer PC, Griese M, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: New insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respir Med*. 2011;105:1908-16.
28. García Río F, Álvarez-Sala R, Caballero P, Prados C, Pino JM, Vilamor J, et al. Six cases of pulmonary alveolar proteinosis: presentation of unusual associations. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1995;50:12-5.
29. Acosta O, Marañés I, Pérez A, Hernández AI, Bello MD, López Y. Eficacia terapéutica del GM-CSG en la proteinosis alveolar pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:191-3.
30. Mayoralas S, Gómez L, Díaz-Lobato S. Proteinosis alveolar o la importancia de identificar infecciones sobreañadidas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:327-8.
31. Arriba C, Antón C, Arreche M, Lorente P. Proteinosis alveolar y patrón en empedrado (crazy-paving) en tomografía computarizada de alta resolución. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29:127-30.
32. Sánchez-Cuellar S, García-Pérez FJ, Reina MT. Infección por *Streptococcus pneumoniae*, causa o consecuencia de proteinosis alveolar. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:645-7.
33. Rodríguez JA, Rodríguez E, Sánchez A. Proteinosis alveolar. Respuesta al tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos por vía inhalada. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:150-2.
34. Santiago M, Zalacaín R, Álvarez J, Arguinzoniz JM, Pocheville I, Vázquez MA, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis. Could it be triggered by *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*? *Respir Med*. 2013;107:134-8, doi: 10.1016/j.med.2012.07.005. Epub 2012 Dec 1.
35. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (WASOG) adopted by the ATS Board Directors and by the ERS Executive Committee. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:736-55.
36. Fité E, Alsina JM, Mañá J, Pujol R, Ruiz J, Morera J. Epidemiology of sarcoidosis in Catalonia: 1979-1989. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1996;13:153-8.
37. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest*. 2011;139:174-82.
38. ACCESS research group. Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *J Clin Epidemiol*. 1999;52:1173-86.
39. Morell F, Levy G, Orriols R, Ferrer J, de Gracia J, Sampol G. Delayed cutaneous hypersensitivity tests and lymphopenia as activity markers in sarcoidosis. *Chest*. 2002;121:1239-44.
40. Hofmann S, Fischer A, Till A, Müller-Quernheim J, Häslér R, Franke A, GenP-henReSa Consortium. A genome-wide association study reveals evidence of association with sarcoidosis at 6p121. *Eur Respir J*. 2011;38:1127-35.
41. Badrinas F, Morera J, Fité E, Mañá J, Vidal R, Ruiz Manzano J, et al. Sarcoidosis en Cataluña: análisis de 425 casos. *Med Clin (Barc)*. 1989;93:81-7.
42. Cole JA, Taylor JS, Hangartner TN, Weinreb NJ, Mistry PK, Khan A. Reducing selection bias in case-control studies from rare disease registries. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:61.
43. Gliklich RE, Dreyer NA, editores. Registries for evaluating patient outcomes: A user's guide. 2nd ed. Rockville, MD: Prepared by Outcome DEcIDE Center, Outcome Sciences, Inc. d/b/a Outcome Contract No. HHS290200500351 TO3. Agency for Healthcare Research and Quality; September 2010. AHRQ Publication No.10-EHC049.
44. Richesson R, Vehik K. Patient registries: Utility, validity and inference. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:87-104.
45. Richesson RL, Lee HS, Cuthbertson D, Lloyd J, Young K, Krischer JP. An automated communication system in a contact registry for persons with rare diseases: Scalable tools for identifying and recruiting clinical research participants. *Contemp Clin Trials*. 2009;30:55-62.



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Artículo especial

Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a déficit de alfa-1 antitripsina

Francisco Casas^a, Ignacio Blanco^b, María Teresa Martínez^c, Ana Bustamante^d, Marc Miravittles^e, Sergio Cadenas^f, José M. Hernández^g, Lourdes Lázaro^h, Esther Rodríguez^e, Francisco Rodríguez-Fríasⁱ, María Torres^j y Beatriz Lara^{k,*}

^a Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Registro Español de pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina, Fundación Española de Pulmón, Respira, SEPAR

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España

^d Servicio de Neumología, Hospital de Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, España

^e Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, España

^f Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^g Servicio de Neumología, Hospital General de la Palma, La Palma, Santa Cruz de Tenerife, España

^h Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

ⁱ Servicio de Bioquímica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^j Servicio de Neumología, Complejo Universitario de Vigo, Pontevedra, España

^k Servicio de Neumología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de febrero de 2014

Aceptado el 26 de mayo de 2014

On-line el xxx

Palabras clave:

Déficit de alfa-1 antitripsina

Diagnóstico

Tratamiento

Registro de Pacientes con Déficit de Alfa-1

Antitripsina

R E S U M E N

El déficit hereditario de la alfa-1 antitripsina (AAT) se puede manifestar clínicamente como una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se define por una concentración sérica por debajo del 35% del valor medio esperado, o 50 mg/dL (medida por nefelometría) y está relacionado en más del 95% de los casos, con genotipos Pi*ZZ, y muy infrecuentemente con otros genotipos resultantes de combinaciones entre alelos Z, S, raros y nulos. Se ha realizado una revisión sistemática cualitativa de 107 artículos, centrados principalmente en la búsqueda activa del déficit de AAT (DAAT) en pacientes con EPOC y en el tratamiento con AAT por vía intravenosa (iv). El comité asesor del Registro Español de pacientes con DAAT, sobre la base de esta revisión, considera que se debe descartar el DAAT, mediante la cuantificación de las concentraciones séricas de AAT, en todos los pacientes con EPOC y cuando sean bajas se debe completar el estudio mediante la determinación del fenotipo y, en ocasiones, del genotipo. El tratamiento de los individuos con EPOC asociado a DAAT grave debe incluir el tratamiento farmacológico y no farmacológico recomendado en las normativas de la EPOC. Existe suficiente evidencia, derivada de grandes estudios observacionales y de ensayos clínicos aleatorizados con placebo, que demuestran que el tratamiento con AAT iv disminuye la mortalidad y reduce la velocidad de progresión del enfisema, por lo que está indicado en casos seleccionados que cumplan los criterios de inclusión establecidos en las normativas internacionales.

La terapia con infusiones iv periódicas de AAT es el único tratamiento específico que existe para frenar la progresión del enfisema asociado al DAAT.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beat1135@gmail.com (B. Lara).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.05.008>

0300-2896/© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Casas F, et al. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a déficit de alfa-1 antitripsina. Arch Bronconeumol. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.05.008>

Indications for Active Case Searches and Intravenous Alpha-1 Antitrypsin Treatment for Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Chronic Pulmonary Obstructive Disease: An Update

A B S T R A C T

Keywords:

Alpha-1 antitrypsin deficiency
Diagnoses
Treatment
Spanish Registry of Patients with
alpha-1 antitrypsin deficiency

The effect of hereditary alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency can manifest clinically in the form of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). AAT deficiency (AATD) is defined as a serum concentration lower than 35% of the expected mean value or 50 mg/dl (determined by nephelometry). It is associated in over 95% of cases with Pi*ZZ genotypes, and much less frequently with other genotypes resulting from combinations of Z, S, rare and null alleles. A systematic qualitative review was made of 107 articles, focusing mainly on an active search for AATD in COPD patients and intravenous (iv) treatment with AAT. On the basis of this review, the consultant committee of the Spanish Registry of Patients with AATD recommends that all COPD patients be screened for AATD with the determination of AAT serum concentrations, and when these are low, the evaluation must be completed with phenotyping and, on occasions, genotyping. Patients with severe AATD COPD should receive the pharmacological and non-pharmacological treatment recommended in the COPD guidelines. There is enough evidence from large observational studies and randomized placebo-controlled clinical trials to show that the administration of iv AAT reduces mortality and slows the progression of emphysema, hence its indication in selected cases that meet the inclusion criteria stipulated in international guidelines.

The administration of periodic infusions of AAT is the only specific treatment for delaying the progression of emphysema associated with AATD.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El déficit hereditario de la alfa-1 antitripsina (AAT) se puede manifestar clínicamente como EPOC (típicamente enfisema pulmonar panacinar), cirrosis hepática en cualquier edad y, con menor frecuencia, como paniculitis, vasculitis sistémicas y otras enfermedades¹. El déficit de AAT (DAAT) grave, definido por una concentración sérica inferior al 35% del valor medio esperado, o 50 mg/dL (medida por nefelometría), está relacionado en más del 95% de los casos con genotipos Pi*ZZ, y muy infrecuentemente con otros genotipos resultantes de combinaciones entre alelos Z, S, raros y nullos².

Dado que la detección de casos con DAAT grave conlleva la puesta en práctica de consejo genético, el estudio de familiares consanguíneos y, en casos seleccionados, la administración de infusiones iv periódicas de AAT, en el año 2006 la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), en colaboración con el comité asesor del Registro Español de Pacientes con Déficit de AAT (REDAAT), editó una normativa sobre el diagnóstico y el tratamiento del DAAT, cuyos conceptos básicos siguen vigentes en la actualidad³. Sin embargo, diversos estudios posteriores⁴⁻⁷ han aportado nuevos datos que avalan la importancia de la detección del DAAT en los individuos con EPOC y la prescripción de tratamiento con AAT por vía iv en los pacientes con EPOC y DAAT grave⁸⁻¹³, todo lo cual justifica la presente actualización.

Metodología

Los autores realizaron una búsqueda bibliográfica de artículos publicados entre 1985 y 2013 en las bases de datos Medline, Embase y la Cochrane Library, utilizando las palabras clave: «alpha-1 antitrypsin deficiency», «COPD», «asthma», «bronchiectasis», «augmentation therapy» y «replacement therapy». Los metaanálisis y las revisiones sistemáticas de otros autores, fundamentados en grados de evidencia científica, así como algunos artículos, citados en los seleccionados previamente y no detectados en las bases de datos, fueron asimismo incluidos para análisis.

Con los términos «alpha-1 antitrypsin deficiency» y «COPD» se obtuvieron 289 resúmenes; con «alpha-1 antitrypsin deficiency» y «asthma», 154; con «alpha-1 antitrypsin deficiency» y «bronchiectasis», 87; con «alpha-1 antitrypsin deficiency» y «augmentation

therapy», 129; con «alpha-1 antitrypsin deficiency» y «replacement therapy», 71.

Después de 3 reuniones generales y una final monográfica, los autores de este artículo realizaron un análisis sistemático cualitativo de los artículos seleccionados para la elaboración de este documento. Tras eliminar los repetidos en las diferentes búsquedas, y a partir de la información proporcionada en el resumen de los seleccionados (o cuando este no era lo bastante explícito, del texto completo), se escogieron, por consenso, 107 artículos¹⁻¹⁰⁷, la mayoría centrados en la búsqueda activa del DAAT en pacientes EPOC y en el tratamiento con AAT por vía iv en pacientes con EPOC asociada a DAAT grave. Los autores valoraron individualmente los manuscritos considerados potencialmente útiles y los calificaron siguiendo los criterios de la Clasificación de las recomendaciones y calidad de evidencia según el Sistema Grade y del Reglamento para la Redacción de Normativas SEPAR^{108,109} y los criterios de la American College of Chest Physicians Task Force¹¹⁰, modificados por el Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Expert Working Group¹³. Tras la revisión de los resultados, se consensuaron las conclusiones descritas a continuación, entre los miembros del comité asesor.

Resultados

Los resultados del análisis sistemático cualitativo aparecen resumidos en las tablas 1 y 2. El grupo de trabajo del REDAAT debe dejar constancia de la detección de importantes carencias en la bibliografía, que ponen de manifiesto la necesidad de llevar a cabo en el futuro estudios de alta calidad para responder apropiadamente a varias de las cuestiones planteadas. Aún así, el análisis de 4 trabajos seleccionados^{49,54,71,93} y un metaanálisis reciente de alta calidad¹³, centrados en la investigación del DAAT en la EPOC, permite afirmar que se debe descartar el DAAT, mediante la determinación de las concentraciones séricas de AAT, en todos los pacientes con EPOC y, en los que estas sean bajas, se debe completar el estudio mediante la obtención del fenotipo y, en ocasiones, del genotipo (recomendación consistente con calidad de evidencia alta, y que confirma lo propuesto en la normativa del 2006)³.

El grupo de trabajo, sobre la base del nivel de pruebas aportado por 13 estudios específicos sobre el tratamiento con AAT

Tabla 1

Resumen de las recomendaciones del REDAAT sobre el cribado del DAAT en EPOC, bronquiectasias y asma bronquial, y sobre aplicación de tratamiento con AAT iv

Grado de recomendación	Recomendaciones del REDAAT	Grado de evidencia
Recomendación consistente	El grupo de trabajo recomienda la determinación de las concentraciones plasmáticas de AAT en todos los sujetos con EPOC ^a	Calidad de evidencia alta
Recomendación consistente	Este grupo de trabajo no recomienda la determinación de las concentraciones de AAT de forma habitual en pacientes con bronquiectasias. Esta práctica debe ser individualizada ^b	Calidad evidencia baja
Recomendación consistente	Este grupo de trabajo no recomienda la determinación de las concentraciones de AAT de forma habitual en pacientes asmáticos. Esta práctica debe ser individualizada ^b	Calidad evidencia baja
Recomendación consistente	El tratamiento con AAT iv está indicado en pacientes no fumadores o exfumadores con EPOC asociado a déficit grave de AAT ^c , cuyo FEV ₁ sea inferior al 80% del predicho y apropiadamente tratados (tratamiento farmacológico y no farmacológico de la EPOC) en los que se documente un deterioro funcional respiratorio y/o progresión del enfisema ^c	Calidad evidencia moderada

AAT: alfa-1 antitripsina; iv: intravenosa; DAAT: déficit de alfa-1 antitripsina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen forzado espirado en el primer segundo; REDAAT: Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1 Antitripsina.

^a Recomendación consistente, calidad de evidencia alta. Puede aplicarse a la mayoría de pacientes en la mayoría de circunstancias.

^b Recomendación consistente, calidad evidencia baja. Puede cambiar cuando se disponga de otras pruebas.

^c Recomendación consistente, calidad evidencia moderada. Puede cambiar cuando se disponga de otras pruebas.

^d El déficit grave se define por concentraciones séricas de AAT ≤ 50 mg/dL, medidos por nefelometría. Generalmente, se asocia a fenotipos PIZZ y combinaciones de alelos «raros» y «nulos» entre sí o con Z y S. No se considera déficit grave al asociado a los fenotipos MZ, ni a la mayoría de los SZ, con excepción de aquellos que presenten concentraciones de AAT ≤ 50 mg/dL.

iv^{4,5,10,12,13,37,40,42,46,53,55,83,96}, considera que este tratamiento está indicado en pacientes con DAAT grave (definido como una concentración de AAT ≤ 50 mg/dL, medida por nefelometría), no fumadores o exfumadores, con diagnóstico de EPOC y función pulmonar deteriorada (FEV₁ < 80% del valor predicho) en los que se documenta pérdida de función pulmonar o progresión del enfisema, a pesar del tratamiento farmacológico y no farmacológico optimizado de la EPOC. El tratamiento con AAT iv no está indicado en heterocigotos Pi*MZ ni en la mayoría de los Pi*SZ, salvo en casos infrecuentes de heterocigotos SZ que presenten concentraciones séricas iguales o inferiores a 50 mg/dL y que cumplan el resto de los criterios recogidos en las tablas 3 y 4 (recomendación consistente con calidad de evidencia moderada y acorde a la normativa SEPAR)³. En la enfermedad hepática por DAAT no está indicado el tratamiento con AAT por vía iv.

En relación con los resultados de 3 estudios^{6,33,48} sobre prevalencia del DAAT en pacientes con bronquiectasias y un metaanálisis¹³, el grupo de trabajo del REDAAT no recomienda la determinación de concentraciones de AAT de forma habitual en los pacientes con bronquiectasias. Esta práctica debe ser individualizada (recomendación consistente con calidad evidencia baja).

Teniendo en cuenta los resultados de 5 estudios sobre prevalencia del DAAT en asmáticos^{7,49,54,56,70} y un metaanálisis¹³, los autores no recomiendan la determinación de las concentraciones de AAT de forma habitual en estos pacientes. Esta práctica debe ser individualizada (recomendación consistente con calidad evidencia baja).

Discusión

Los resultados expuestos avalan la recomendación de descartar el DAAT en todos los pacientes con EPOC. Esta recomendación ya fue propuesta por la Organización Mundial de la Salud en 1997³⁵ y fue posteriormente recogida por diversas normativas, incluidas las de la Sociedad Americana de Tórax (ATS), la europea (ERS) y la española (SEPAR)^{1,3}. Además, aunque no se dispone de estudios suficientes para establecer con precisión un grado de recomendación, los autores aconsejan descartar también el DAAT en los familiares consanguíneos del caso-índice, incluso si están asintomáticos, por la alta probabilidad de que algunos sean portadores de mutaciones graves y puedan beneficiarse del consejo genético y medidas preventivas (la más importante, evitar la inhalación de humo de tabaco y de otros contaminantes)^{1,3}.

Con respecto a otras enfermedades obstructivas de las vías aéreas, el grupo de trabajo del REDAAT coincide con otros autores¹³

en no recomendar la determinación de niveles de AAT para descartar déficit grave de forma habitual en pacientes con bronquiectasias ni en asmáticos, dejando al criterio de los médicos responsables la decisión de individualizar esta prueba en casos concretos, por ejemplo, en pacientes que asocien lesiones de enfisema a las patologías antes citadas.

La determinación cuantitativa de la AAT en suero constituye la base del diagnóstico del DAAT y el método más comúnmente utilizado para realizarla es la nefelometría. Cuando la concentración de AAT es inferior al intervalo normal, es necesario completar el estudio mediante la identificación del fenotipo (variantes proteicas o alélicas). La combinación de ambas técnicas es suficiente para aclarar la mayor parte de los casos de DAAT. El método más utilizado para la identificación de variantes alélicas es el isoelectrofoque, que puede caracterizar hasta 30 variantes deficitarias de AAT.

Dado que a cada fenotipo le corresponde un rango de valores de AAT, en los casos en los que no haya concordancia entre las concentraciones de AAT y el fenotipo se debe sospechar la presencia de alelos nulos o variantes deficitarias poco frecuentes y, en consecuencia, se debe realizar la determinación del genotipo⁹⁵. La secuenciación del gen de la AAT mediante la reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (PCR) es el método de referencia para el esclarecimiento de estos casos discordantes (fig. 1)^{3,95}.

Las muestras en sangre desecada usadas en programas de cribado informan de la presencia o ausencia de los alelos estudiados, pero no permiten excluir la presencia de otros alelos deficitarios, por lo que será necesario realizar un estudio del genotipo, en los casos en los que no haya concordancia entre la concentración de AAT y el fenotipo. Actualmente, se puede realizar la secuenciación mediante PCR para el estudio del genotipo en las muestras de sangre desecada. Estos métodos son fiables pero es importante que cada laboratorio informe del método utilizado y de sus posibles limitaciones.

En cuanto al tratamiento, el grupo de trabajo del REDAAT considera que:

- El tratamiento de los individuos con EPOC asociado a DAAT grave debe incluir el tratamiento farmacológico y no farmacológico recomendado en las normativas de la EPOC¹¹¹.
- Existen suficientes evidencias disponibles, aunque de calidad moderada^{4,5,10,12,13,37,40,42,46,53,55,83,96}, para recomendar el tratamiento con AAT iv a los individuos con EPOC asociada a DAAT grave (concentraciones séricas de AAT ≤ 50 mg/dL), no fumadores o exfumadores, cuyo FEV₁ sea inferior al 80% del predicho y

Tabla 2
Resumen de los estudios que evalúan el tratamiento con AAT iv

Autores	Dosis	Tipo de estudio	Medida de resultados	Resultados	Nivel de evidencia
<i>Estudios no aleatorizados</i>					
Seersholm et al. ³⁷ (1997)	60 mg/kg/7 días	Estudio observacional con grupo control (n = 295)	Caída del FEV ₁	Reducción de la caída del FEV ₁ en el grupo tratado (56 vs. 75 ml/año; p = 0,02). Mayor beneficio en pacientes con FEV ₁ 31-65%	C2
American AAT Deficiency Registry Study Group ⁴⁰ (1998)	33% dosis semanales; 43% cada 14 días y 24% mensuales	Estudio observacional con grupo control (n = 1.129)	Caída del FEV ₁ Mortalidad	Reducción de la mortalidad (OR = 0,64; p = 0,02) La caída del FEV ₁ es menor en los pacientes con tratamiento con AAT iv con FEV ₁ 35%-49% (66 vs. 93 mL/año; p = 0,03)	C2
Wencker et al. ⁵³ (2001)	60 mg/kg/7 días	Cohorte observacional sin grupo control (n = 96)	Caída del FEV ₁	La tasa de pérdida de FEV ₁ fue menor durante el periodo de tratamiento (49,2 vs. 34,2 mL/año, p = 0,019) siendo más lenta en los pacientes con FEV ₁ > 65% (256 vs. 53 mL/año, p = 0,001)	C2
Tonelli et al. ⁹³ (2009)		Estudio observacional con grupo control (n = 164)	Caída del FEV ₁ Mortalidad	Ganancia en FEV ₁ de 10,6 ± 21,4 mL/año vs. pérdida de 36,96 ± 12,1 mL/año; p = 0,05 No diferencias en la mortalidad	C2
Ma et al. ⁴² (2013)	60 mg/kg/7 días	Cohorte observacional con grupo control (n = 100)	Desmosina e isodesmosina en plasma	Una disminución significativa de los niveles de desmosina e isodesmosina en la cohorte de pacientes en tratamiento con AAT iv frente a los no tratados (p < 0,0001), con valores similares a la población normal	C1
Ma et al. ⁴² (2013)	60 mg/kg/7 días	Estudio observacional sin grupo control (n = 10)	Desmosina e isodesmosina en lavado broncoalveolar y en plasma	Disminución significativa de los niveles de desmosina e isodesmosina en lavado broncoalveolar (p = 0,0273) y en plasma a las 12 (p = 0,0038) y 24 semanas (p = 0,0038) de recibir tratamiento con AAT iv	C2
<i>Estudios aleatorizados</i>					
Dirksen et al. ⁴ (2009)	60 mg/kg/7 días	Estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (n = 77) (EPOC con FEV ₁ = 25%-80%)	Función pulmonar, calidad de vida, agudizaciones y pérdida de densidad pulmonar por TC	Reducción en la pérdida de densidad pulmonar por TC en pacientes tratados (p = 0,049). No diferencias en FEV ₁ o DLCO No diferencias en frecuencia de agudizaciones pero son menos severas en el grupo tratado	B1
<i>Metaanálisis</i>					
Chapman et al. ¹² (2009)		Metaanálisis de estudios de pacientes con tratamiento con AAT iv comparados con controles del Registro canadiense (n = 1.509)	Caída del FEV ₁	Reducción de la caída del FEV ₁ en pacientes con tratamiento con AAT iv en un 26% (17,9 mL/año). Efecto debido al grupo de sujetos con FEV ₁ 30%-65%	B1
Gøtzsche y Johansen ¹⁰ (2010)	60 mg/kg/7 días	Metaanálisis Cochrane de 2 estudios aleatorizados, controlados con placebo (n = 140)	Caída del FEV ₁ , de la DLCO y pérdida de densidad pulmonar por TC	La pérdida de densidad pulmonar es menor en los pacientes con tratamiento con AAT iv (p = 0,03) No diferencias en función pulmonar	B2
Stockley et al. ⁵ (2010)	60 mg/kg/7 días	Análisis integrado de la densidad pulmonar (n = 119)	Agudizaciones Caída de la densidad pulmonar y del FEV ₁	No diferencias en agudizaciones Pérdida de densidad pulmonar menor en pacientes tratados (1,73 vs. 2,74 g/L, p = 0,006)	A1
Marciniuk, et al. ¹³ (2012)		Metaanálisis de todos los estudios de pacientes en tratamiento con AAT iv comparados con controles	Todos los parámetros	No diferencias en caída del FEV ₁ Disminución de pérdida de densidad pulmonar medida por TC y disminución de la mortalidad	B1
<i>Estudios en agudizaciones</i>					
Lieberman ⁴⁶ (2000)	55% dosis semanales, 37% cada 2 semanas y 8% mensuales	Observacional (encuesta a través de Internet) (n = 89)	Frecuencia de agudizaciones	Reducción en la frecuencia de agudizaciones de 3-5/año hasta 0-1/año tras iniciar el tratamiento con AAT iv	C2
Stockley et al. ⁵⁵ (2002)	60 mg/kg/7 días	Estudio descriptivo (n = 12)	Marcadores de inflamación en el esputo	Reducción significativa de LTB4 en el esputo tras tratamiento	C2
Barros-Tizón et al. ⁹⁶ (2012)	180 mg/kg/21 días	Estudio retrospectivo (pre-postratamiento con AAT iv)	Frecuencia y gravedad de exacerbaciones y costes por hospitalización	Reducción del número y la gravedad de las exacerbaciones y de los costes relacionados con hospitalizaciones	C1

AAT: alfa-1-antitripsina; iv: intravenosa; DAAT: déficit de alfa-1-antitripsina; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; LTB4: leucotrieno B4; TC: tomografía computarizada.

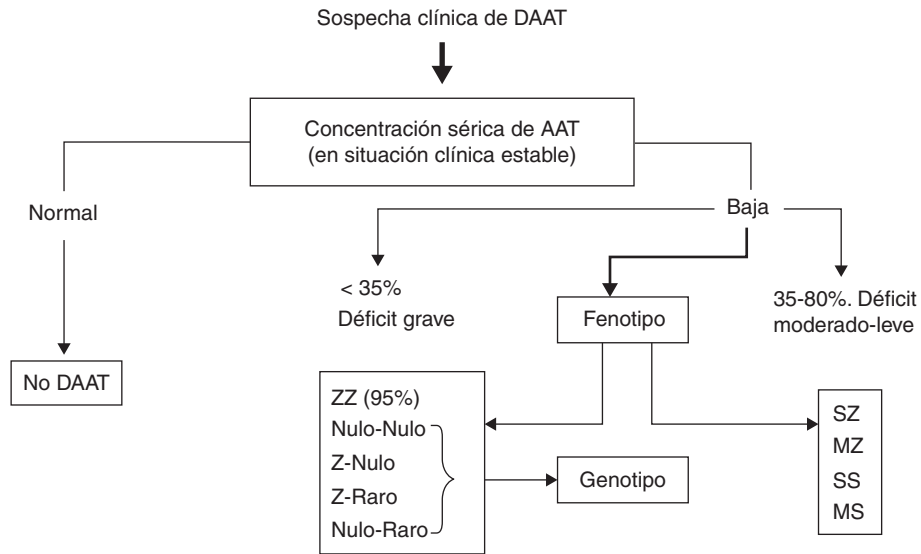


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del déficit de AAT (DAAT).

Tomado de Vidal et al.³.

presenten pérdida de función pulmonar o progresión del enfisema, a pesar del tratamiento estándar de la EPOC.

- La terapia con infusión iv periódica de AAT es el único tratamiento específico que existe para frenar la progresión del enfisema asociado al DAAT. Su eficacia ha sido demostrada en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, con el análisis de la caída de la densidad pulmonar como parámetro principal de medida.

En la tabla 3 se especifican los requisitos que el REDAAT considera necesarios para aplicar el tratamiento con AAT iv, en la tabla 4 se pormenoriza el procedimiento que se debe seguir antes de iniciar el tratamiento y en la tabla 2 se recogen los principales estudios sobre su eficacia o efectividad en pacientes con EPOC y DAAT grave, y su grado de evidencia.

La eficacia del tratamiento con AAT iv se define sobre la base de los criterios bioquímicos y clínicos. La eficacia bioquímica ha sido demostrada ya que, su administración iv eleva los valores séricos por encima de los considerados protectores, aumenta su concentración en el fluido alveolar y neutraliza la elastasa neutrofilica^{18,19}. Se admite que el valor sérico de AAT que protege al pulmón frente a la elastasa libre del neutrófilo debe ser igual o superior a 50 mg/dL (si se determina por nefelometría), a 80 mg/dL (si la medición se hace

Tabla 3
Criterios del REDAAT para tratamiento con AAT iv^a

1. Mayores de 18 años
2. DAAT demostrado por concentraciones séricas ≤ 50 mg/dL
3. No fumadores o exfumadores al menos durante los últimos 6 meses
4. Enfisema pulmonar demostrado por pruebas de función pulmonar y/o TCAR de tórax
5. EPOC con FEV₁ < 80% del predicho^b, que reciben tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimo
6. Que no presenten un déficit de inmunoglobulina A
7. Que estén dispuestos a recibir regularmente el tratamiento en hospital de día

AAT: alfa-1 antitripsina; iv: intravenosa; DAAT: déficit de alfa-1 antitripsina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen espiratorio forzado espirado en el primer segundo; REDAAT: Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1 Antitripsina; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

^a Se deben cumplir todos los criterios

^b El tratamiento con AAT iv no debe ser suspendido en un paciente ya tratado si su función pulmonar se deteriora y/o su FEV₁ cae por debajo del 25%.

Tabla 4
Procedimiento a seguir de forma previa al inicio del tratamiento con AAT iv

<p>Consentimiento informado^a</p> <p>Pruebas complementarias</p> <ul style="list-style-type: none"> Determinación de inmunoglobulinas séricas Análítica hepática completa Investigar virus de hepatitis-B y virus de la inmunodeficiencia humana Pruebas de función pulmonar: espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión del monóxido de carbono Gasometría arterial: si la saturación periférica de oxígeno es inferior al 92% TCAR de tórax <p>Vacunación frente a virus de la hepatitis B</p>
--

AAT: alfa-1 antitripsina; iv: intravenosa; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

^a Disponibles en la web del Registro Español del Déficit de Alfa-1 Antitripsina (<http://www.redaat.es/presentacion.php>) y en el Portal de Salud de la Consejería de la Junta de Andalucía en su área de Consentimientos Informados de Neumología (http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_11_procedimiento_consentimiento_informado/neumologia?perfil=org).

por inmunodifusión radial) o a 11 μ M/L (si se utiliza el estándar NHLBI del Registro EE. UU.). Este criterio de laboratorio, ampliamente difundido y aplicado, se basa en los trabajos de Wewers et al. (año 1987)¹⁸ y Turino et al. (año 1996)³⁴. El estudio de Wewers et al.¹⁸ demuestra la eficacia bioquímica de la infusión iv de AAT (nivel de evidencia moderado) pero es inadecuado para establecer un valor de corte protector. El trabajo de Turino et al.³⁴ describe las características clínicas de 56 sujetos SZ, de los que el 52% estaba recibiendo o había recibido tratamiento con AAT iv, y ha sido utilizado para justificar los criterios bioquímicos de selección de pacientes para tratamiento con AAT por vía iv. Sin embargo, el nivel de evidencia científica del estudio es muy bajo y sus hallazgos no pueden ser extrapolados al resto de los SZ. Similares argumentos son aplicables a otro trabajo descriptivo en 25 sujetos SZ¹⁷.

Diferentes estudios han demostrado la eficacia clínica del tratamiento con AAT iv^{4,10,12,13,37,40,42,46,53,55,83,96}. El más importante es el estudio de Dirksen et al.⁴. Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cuya variable primaria era la pérdida de densidad pulmonar medida por TC, que demostró una pérdida anual de densidad pulmonar significativamente menor en los sujetos que recibieron tratamiento con AAT iv que en los que

no lo recibieron. No hubo diferencias en la función pulmonar, las exacerbaciones y la calidad de vida (cuestionario de St George's) entre ambos grupos. Un análisis posterior realizado por Stockley et al.⁵, con los datos combinados de estos 2 ensayos, confirmó que los sujetos con tratamiento con AAT iv perdían menos tejido pulmonar que los del grupo placebo ($p = 0,006$).

Un metaanálisis de Chapman et al., realizado sobre 5 estudios y que incluyó a 1.509 pacientes, encontró que el tratamiento con AAT iv reducía significativamente la pérdida anual de FEV₁, sobre todo en los pacientes con un FEV₁ entre 30 y 65% del predicho¹².

En otro metaanálisis, Gøtzsche y Johansen¹⁰ concluyeron que el tratamiento con AAT iv no puede ser recomendado sobre la base de su falta de eficacia y su elevado coste. Sin embargo, este análisis ha sido muy criticado por la comunidad científica y asociaciones de pacientes, como la Alpha-One Foundation, por su parcialidad. Basa sus conclusiones en 2 estudios con un total de 140 pacientes y resta importancia a la medición de la pérdida de densidad pulmonar por TC, cuando esta pérdida es un hecho crucial en la historia natural de estos pacientes. Además, excluye los resultados de algunos estudios observacionales que apoyan la eficacia clínica del tratamiento con AAT iv y que han sido la base para su indicación en las guías de la ATS, la ERS y el American College of Physicians, incluido el estudio multicéntrico, prospectivo de cohortes realizado en 1.129 de pacientes con DAAT del Registro Americano. Este estudio demostró, en el subgrupo de pacientes con valores de FEV₁ del 35 al 49%, una disminución del 36% en la mortalidad (RR=0,64) y una reducción significativa de la caída del FEV₁⁴⁰.

Finalmente, un reciente metaanálisis muy riguroso de la Sociedad Torácica Canadiense¹³ recomienda la terapia aumentativa en pacientes con EPOC y FEV₁ entre 25 y 80%, no fumadores o exfumadores, con DAAT documentado ($\mu 11 \mu\text{mol/L}$), que están recibiendo un tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimo (incluida rehabilitación), por los beneficios que proporciona (menor pérdida de densidad pulmonar, demostrada por densitometría mediante TC, y reducción de la mortalidad).

En conclusión, el déficit grave de AAT es una condición genética rara cuya manifestación clínica principal es el enfisema pulmonar y existe evidencia suficiente para recomendar el tratamiento con AAT iv (tabla 2) en los pacientes que reúnan ciertas condiciones (tabla 3).

El grupo de trabajo opina que son necesarios estudios para conocer mejor los mecanismos que conducen al desarrollo de EPOC en sujetos con DAAT y para determinar, con una evidencia más firme, cuál es el nivel de AAT capaz de proteger al pulmón de la acción elastolítica de la elastasa, en situación de estabilidad y en caso de agudización, así como la dosis necesaria de AAT para alcanzar estos niveles protectores. Finalmente, los autores opinan que es preciso conseguir medios más efectivos de producción y administración de AAT, que sean más coste-efectivos.

Financiación

Los autores no han recibido ningún tipo de financiación para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

La Fundación Española de Pulmón (Respira) ha recibido donaciones de laboratorios Grifols para patrocinar actividades del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1 Antitripsina.

Ana Bustamante ha recibido honorarios por impartir conferencias de Grifols, Astra, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Chiesi, Almirall.

Francisco Casas ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Almirall, AstraZeneca, Boehringer

Ingelheim, Grupo Ferrer, GlaxoSmithKline, Grifols, Laboratorios Esteve, Pfizer, Novartis y Takeda.

José María Hernández ha recibido honorarios de Grifols por asesoría científica y por impartir conferencias.

Lourdes Lázaro ha recibido honorarios de Grifols por impartir conferencias.

Beatriz Lara ha recibido honorarios por impartir conferencias de Boehringer Ingelheim, Pfizer, Grifols y Novartis.

Marc Miravittles ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Almirall, AstraZeneca, Bayer Schering, Boehringer Ingelheim, Grupo Ferrer, GlaxoSmithKline, Grifols, Laboratorios Esteve, Pfizer, Novartis y Nycomed.

María Torres ha recibido honorarios de Grifols por asesoría científica.

Agradecimientos

El Comité del REDAAT agradece a los Dres. Rafael Vidal, Rosendo Jardí, Juan Carlos Barros-Tizón, Pedro Pablo España y Carlos Escudero su contribución durante años a las actividades del Registro.

Bibliografía

1. 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.
2. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:246-59.
3. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Comité del Registro Nacional de Pacientes con Déficit de Alfa-1-Antitripsina. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:645-59.
4. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, et al. Exploring the role of CT densitometry: A randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009;33:1345-53.
5. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: An integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res.* 2010;11:136-44.
6. 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.
7. Eden E, Holbrook JT, Brantly ML, Turino GM, Wise RA. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in poorly controlled asthma—results from the ALA-ACRC low-dose theophylline trial. *J Asthma.* 2007;44:605-8.
8. Mascalchi M, Diciotti S, Sverzellati N, Camiciottoli G, Ciccosto C, Falaschi F, et al. Low agreement of visual rating for detailed quantification of pulmonary emphysema in whole-lung CT. *Acta Radiol.* 2012;53:53-60.
9. Hogarth DK, Rachelefsky G. Screening and familial testing of patients for alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest.* 2008;133:981-8.
10. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD007851 (7).
11. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy: Systematic review. *Dan Med Bull.* 2010;57:A4175.
12. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: A meta-analysis. *COPD.* 2009;6:177-84.
13. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, Bourbeau J, Chapman KR, Ford GT, et al., Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Expert Working Group. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J.* 2012;19:109-16.
14. Gadek JE, Klein HG, Holland PV, Crystal RG. Replacement therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency. Reversal of protease-antiprotease imbalance within the alveolar structures of PiZ subjects. *J Clin Invest.* 1981;68:1158-65.
15. From the NIH: Intravenous replacement therapy for patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *JAMA.* 1982;248:1693.
16. Gadek JE, Crystal RG. Experience with replacement therapy in the destructive lung disease associated with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127:S45-6.
17. Hutchison DC, Tobin MJ, Cook PJ. Alpha 1 antitrypsin deficiency: clinical and physiological features in heterozygotes of Pi type SZ. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest.* 1983;77:28-34.
18. 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;316:1055-62.

19. Hubbard RC, Sellers S, Czernski D, Stephens L, Crystal RG. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. *JAMA*. 1988;260:1259-64.
20. Schmidt EW, Rasche B, Ulmer WT, Konietzko N, Becker M, Fallise JP, et al. Replacement therapy for alpha-1-protease inhibitor deficiency in PiZ subjects with chronic obstructive lung disease. *Am J Med*. 1988;84:63-9.
21. Eriksson S. Replacement therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *J Intern Med*. 1989;225:69-72.
22. Eriksson S, Wu MC. Aspects of treatment in alpha 1-antitrypsin deficiency: Insights derived from a Swedish PiZZ series. *Eur Respir J Suppl*. 1990;9:39s-43s.
23. Vidal R, Miravittles M, de Gracia X, Gallego B, Morell F. Replacement therapy of emphysema caused by alpha 1-antitrypsin deficiency. *Med Clin (Barc)*. 1991;96:180-2.
24. Hay JW, Robin ED. Cost-effectiveness of alpha-1 antitrypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Public Health*. 1991;81:427-33.
25. Barker AF. Alpha 1-antitrypsin-deficiency-related emphysema. *J Am Board Fam Pract*. 1992;5:489-93.
26. Ad Hoc Committee on alpha-1 antitrypsin replacement therapy of the Standards Committee, Canadian Thoracic Society. Current status of alpha-1-antitrypsin replacement therapy: Recommendations for the management of patients with severe hereditary deficiency. *Ad Hoc Committee on Alpha-1-Antitrypsin Replacement Therapy of the Standards Committee, Canadian Thoracic Society*. *CMAJ*. 1992;146:841-4.
27. Burdon J, Cook L, Holmes P, Janus E, Watts S. Alpha-1-antitrypsin replacement therapy—an early Australian experience. *Aust N Z J Med*. 1992;22:498-9.
28. Cammarata SK, Stone CL, Carey JL, Eichenhorn MS. Failure to achieve adequate serum levels with monthly replacement therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1994;106:651-2.
29. Miravittles M, Vidal R, Torrella M, Bofill JM, Cotrina M, de Gracia J. Evaluation of replacement therapy in emphysema caused by alpha 1-antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol*. 1994;30:479-84.
30. Bhagat R, Swystun VA, Cockcroft DW. Clinical trials needed for alpha 1-antitrypsin replacement therapy. *Chest*. 1995;108:586-7.
31. Manresa F. The evolution of the replacement treatment of emphysema due to alpha 1-antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol*. 1995;31:371-2.
32. Gadek JE, Pacht ER. Pathogenesis of hereditary emphysema and replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. *Insight into the more common forms of emphysema*. *Chest*. 1996;110:248s-50s.
33. King MA, Stone JA, Diaz PT, Mueller CF, Becker WJ, Gadek JE. Alpha 1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. *Radiology*. 1996;199:137-41.
34. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, Cohen AB, Connelly RP, Crystal RG, et al. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Clinical features of individuals with PiSZ phenotype of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1718-25.
35. Alpha 1-antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75:397-415.
36. Hutchison DC, Hughes MD. Alpha-1-antitrypsin replacement therapy: Will its efficacy ever be proved. *Eur Respir J*. 1997;10:2191-3.
37. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? *Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group*. *Eur Respir J*. 1997;10:2260-3.
38. Miravittles M. ¿Deberíamos administrar tratamiento sustitutivo a los pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina? *Arch Bronconeumol*. 1998;34:109-11.
39. Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, Bustamante A, España PP, Casas F, et al. Usefulness of a national registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. *Respir Med*. 1998;92:1181-7.
40. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:49-59.
41. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. *Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen(WATL)-alpha1-AT-study group*. *Eur Respir J*. 1998;11:428-33.
42. Ma S, Lin YY, He J, Rouhani FN, Brantly M, Turino GM. Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy and biomarkers of elastin degradation. *COPD*. 2013;10:473-81.
43. Köhnlein T, Klein H, Welte T. Alpha 1-protease inhibitor deficiency. *Diagnosis, follow-up and therapy options*. *Med Klin (Munich)*. 1999;94:371-6.
44. Stoller JK, Brantly M, Fleming LE, Bean JA, Walsh J. Formation and current results of a patient-organized registry for alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2000;118:843-8.
45. Schluchter MD, Stoller JK, Barker AF, Buist AS, Crystal RG, Donohue JF, et al. Feasibility of a clinical trial of augmentation therapy for alpha(1)-antitrypsin deficiency. *The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:796-801.
46. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: A new hypothesis with supporting data. *Chest*. 2000;118:1480-5.
47. Alkins SA, O'Malley P. Should health-care systems pay for replacement therapy in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency? A critical review and cost-effectiveness analysis. *Chest*. 2000;117:875-80.
48. Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF, Benhamou D, Martin JP, Bénichou J, et al. Distribution of alpha(1)-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest*. 2000;117:415-9.
49. Seersholm N, Wilcke JT, Kok-Jensen A, Dirksen A. Risk of hospital admission for obstructive pulmonary disease in alpha(1)-antitrypsin heterozygotes of phenotype PiMZ. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:81-4.
50. Abboud RT, Ford GT, Chapman KR, Standards Committee of the Canadian Thoracic Society. Alpha1-antitrypsin deficiency: A position statement of the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J*. 2001;8:81-8.
51. Dowson LJ, Guest PJ, Hill SL, Holder RL, Stockley RA. High-resolution computed tomography scanning in alpha1-antitrypsin deficiency: Relationship to lung function and health status. *Eur Respir J*. 2001;17:1097-104.
52. Sansom ME, Ferry BL, Sherrell ZP, Chapel HM. A preliminary assessment of alpha-1 antitrypsin S and Z deficiency allele frequencies in common variable immunodeficiency patients with and without bronchiectasis. *Clin Exp Immunol*. 2002;130:489-94.
53. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest*. 2001;119:737-44.
54. 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.
55. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1494-8.
56. Miravittles M, Vilà S, Torrella M, Balcells E, Rodríguez-Frías F, de la Roza C, et al. Influence of deficient alpha1-anti-trypsin phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults. *Respir Med*. 2002;96:186-92.
57. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: Patterns of use and adverse events. *Chest*. 2003;123:1425-34.
58. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2003;58:1020-6.
59. Mullins CD, Wang J, Stoller JK. Major components of the direct medical costs of alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2003;124:826-31.
60. Gildea TR, Shermock KM, Singer ME, Stoller JK. Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1387-92.
61. Hersh CP, Dahl M, Ly NP, Berkey CS, Nordestgaard BG, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease in a1-antitrypsin Pi MZ heterozygotes: A meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:843-9.
62. Ranes J, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26:154-66.
63. Abboud RT, Ford GT, Chapman KR. Emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency: Does replacement therapy affect outcome? *Treat Respir Med*. 2005;4:1-8.
64. Shermock KM, Gildea TR, Singer M, Stoller JK. Cost-effectiveness of population screening for alpha-1 antitrypsin deficiency: A decision analysis. *COPD*. 2005;2:411-8.
65. Stocks JM, Brantly M, Pollock D, Barker A, Kueppers F, Strange C, et al. Multi-center study: The biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha1-proteinase inhibitor, Zemaira. *COPD*. 2006;3:17-23.
66. Soy D, de la Roza C, Lara B, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax*. 2006;61:1059-64.
67. Vidal R, Padullés N, Sala F, Jardí R, Rodríguez F, Montoro JB. Pharmacokinetics of alpha1-antitrypsin replacement therapy in severe congenital emphysema. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:553-6.
68. Strange C, Stoller JK, Sandhaus RA, Dickson R, Turino G. Results of a survey of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respiration*. 2006;73:185-90.
69. Abusriwil H, Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin replacement therapy: Current status. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12:125-31.
70. Van Veen IH, ten Brinke A, van der Linden AC, Rabe KF, Bel EH. Deficient alpha-1-antitrypsin phenotypes and persistent airflow limitation in severe asthma. *Respir Med*. 2006;100:1534-9.
71. 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.
72. Hericks AJ, Bhat A. An overview of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Mo Med*. 2007;104:255-9.
73. Mordwinkin NM, Louie SG, Aralast: An alpha 1-protease inhibitor for the treatment of alpha-antitrypsin deficiency. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:2609-14.
74. Lara B, de la Roza C, Vilà S, Vidal R, Miravittles M. Development and results of the Spanish registry of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2:393-8.
75. Wood AM, Stockley RA. Alpha one antitrypsin deficiency: From gene to treatment. *Respiration*. 2007;74:481-92.
76. Russi EW. Alpha-1 antitrypsin: Now available, but do we need it. *Swiss Med Wkly*. 2008;138:191-6.
77. Aboussouan LS, Stoller JK. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: A review. *Respir Med*. 2009;103:335-41.
78. Petrasche I, Hajjar J, Campos M. Safety and efficacy of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in the treatment of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Biologics*. 2009;3:193-204.

79. Sandhaus RA. Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*. 2009;6:147-8.
80. Silverman EK, Sandhaus RA. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*. 2009;360:2749-57.
81. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: Patterns of use and adverse events. *Chest*. 2009;136 5 Suppl:e30.
82. Kalsheker NA. Alpha1-antitrypsin deficiency: Best clinical practice. *J Clin Pathol*. 2009;62:865-9.
83. Tonelli AR, Rouhani F, Li N, Schreck P, Brantly ML. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in deficient individuals enrolled in the Alpha-1 Foundation DNA and Tissue Bank. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:443-52.
84. Dawkins PA, Dawkins CL, Wood AM, Nightingale PG, Stockley JA, Stockley RA. Rate of progression of lung function impairment in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009;33:1338-44.
85. McCarthy C, Dimitrov BD. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency -not enough evidence to support its use yet! *COPD*. 2010;7:234.
86. Kaplan A, Cosentino L. Alpha1-antitrypsin deficiency: Forgotten etiology. *Can Fam Physician*. 2010;56:19-24.
87. Banauch GI, Brantly M, Izbicki G, Hall C, Shanske A, Chavko R, et al. Accelerated spirometric decline in New York City firefighters with a1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 2010;138:1116-24.
88. Stockley RA. Emerging drugs for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2010;15:685-94.
89. Tonelli AR, Brantly ML. Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency: Advances and controversies. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4:289-312.
90. Lara B. COPD and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:2-8.
91. Sandhaus RA. Alpha-1 antitrypsin deficiency: Whom to test, whom to treat. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31:343-7.
92. Sørheim IC, Bakke P, Gulsvik A, Pillai SG, Johannessen A, Gaarder PI, et al. α 1-Antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflow obstruction in two large cohorts. *Chest*. 2010;138:1125-32.
93. Kueppers F. The role of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:579-88.
94. Dickens JA, Lomas DA. Why has it been so difficult to prove the efficacy of alpha-1-antitrypsin replacement therapy Insights from the study of disease pathogenesis. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:391-405.
95. Rodríguez-Frías F, Miravittles M, Vidal R, Camos S, Jardí R. Rare alpha-1-antitrypsin variants: Are they really so rare. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6:79-85.
96. Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT, Investigators of the rEXA study group. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6:67-78.
97. Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin and other proteinase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12:309-14.
98. Schmid ST, Koepke J, Dresel M, Hattesoehl A, Frenzel E, Perez J, et al. The effects of weekly augmentation therapy in patients with PiZZ α 1-antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:687-96.
99. Mohanka M, Khemasuwan D, Stoller JK. A review of augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12:685-700.
100. Sclar DA, Evans MA, Robison LM, Skaer TL. α 1-Proteinase inhibitor (human) in the treatment of hereditary emphysema secondary to α 1-antitrypsin deficiency: Number and costs of years of life gained. *Clin Drug Investig*. 2012;32:353-60.
101. Stoller JK, Brantly M. The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*. 2013;10:26-34.
102. Stockley RA, Dirksen A, Stolk J. Alpha-1 antitrypsin deficiency: The European experience. *COPD*. 2013;10:50-3.
103. Wewers MD, Crystal RG. Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy. *COPD*. 2013;10:64-7.
104. Strange C. Airway disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*. 2013;10:68-73.
105. Campos MA, Kueppers F, Stocks JM, Strange C, Chen J, Griffin R, et al. Safety and pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg weekly intravenous infusions of alpha-1 proteinase inhibitor in alpha-1 antitrypsin deficiency: A multicenter, randomized, double-blind, crossover Study (SPARK). *COPD*. 2013;10:687-95.
106. Monk R, Graves M, Williams P, Strange C. Inhaled alpha 1-antitrypsin: Gauging patient interest in a new treatment. *COPD*. 2013;10:411-5.
107. Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: Towards a personalised approach. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:149.
108. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, 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.
109. Alonso-Coello P, Rigau D, Juliana Sanabria A, Plaza V, Miravittles M, Martínez L. Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en las guías de práctica clínica. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:261-7.
110. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Adrisso-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American Colleg Chest Physicians Task Force. *Chest*. 2006;129:178-81.
111. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:247-57.

