

cartas de los lectores

Apreciados editores:

Aunque las indicaciones y las pautas para el tratamiento sustitutivo con α_1 -antitripsina son bastante claras, en ocasiones nos encontramos con problemas que pueden complicar o retrasar el tratamiento en este tipo de pacientes. Parece demostrado que la pauta cada 21 días es preferible y tiene ventajas sobre la infusión semanal.

Recientemente, al intentar comenzar el tratamiento sustitutivo en un paciente de nuestra área sanitaria que padece un enfisema en grado grave por déficit de α_1 -antitripsina (ZZ) nos encontramos con la dificultad que el servicio de farmacia no autorizaba la pauta indicada por nosotros, 180 mg. por Kg de peso en infusión intravenosa cada 21 días, que es la utilizada habitualmente y recomendada en la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. El motivo es que no se ajusta a lo que refleja la ficha técnica de ninguno de los dos productos disponibles en el mercado: tanto Prolastina como Trypsone indican en su ficha técnica la posología de 60 mg por Kg de peso cada semana. Esta contrariedad nos obligó a solicitar la medicación como un tratamiento de "uso compasivo", lo que requiere la autorización por parte del hospital y del Ministerio de Sanidad, ya que se desvía de las indicaciones o la posología aprobada en la ficha técnica.

Meses después de trámites administrativos conseguimos comenzar con el tratamiento como "uso compasivo", y en la pauta habitual, cada 3 semanas, pero con una demora no deseable para el paciente.

Myriam Calle Rubio

Juan Luis Rodríguez Hermosa

Servicio de Neumología.

Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

Envío de los comentarios y cartas: beat1135@separ.es

REDAAT: situación actual

Actualmente hay 294 pacientes registrados. Tal y como se puede observar en la web (www.separ.es/air) sus características son las siguientes:

	Media (DE) ó %
EDAD	51(15)
VARONES	63
FEV ₁	1,76 (0,9)
FVC	3,22 (1,2)
TRATAMIENTO SUSTITUTIVO	33
TRASPLANTE PULMONAR	3
EXITUS	10

Aún existen dos comunidades autónomas que no tienen ningún caso registrado (La Rioja y Murcia).

proyecto IDDEA

Resultados

Apreciados colaboradores:

Está en funcionamiento desde hace varios meses el proyecto IDDEA para la detección del déficit de alfa-1-antitripsina en pacientes con EPOC.

Este programa cuenta con la colaboración de más de 200 médicos que han mostrado interés por hacer esta determinación en sus pacientes con EPOC. A este grupo se siguen sumando cada día, más colaboradores distribuidos por toda la geografía española.

Sin embargo, el ritmo de inclusión de pacientes todavía no es el que deseáramos.

Hasta la fecha se han recibido para su análisis, muestras de 414 pacientes, y se han detectado:

3 individuos con el déficit grave homocigoto PIZZ.

1 individuo con la combinación alélica deficitaria PISZ.

10 individuos con déficit moderado por la presencia de un alelo Z en estado heterocigoto.

Agradecemos la colaboración de aquellos que ya están participando y esperamos que a este grupo se añadan más médicos que encuentren útil esta iniciativa. De este modo podremos detectar nuevos casos del déficit y podremos contribuir a reducir el tiempo hasta el diagnóstico de nuestros pacientes.

Cristian de la Roza

Coordinador del Proyecto IDDEA

¿Cómo se puede participar?

Aquellos que deseen participar en este programa de detección de casos, se pueden poner en contacto con los coordinadores del estudio.

Dr. Cristian de la Roza, croza@clinic.ub.es. Dra Beatriz Lara, beat1135@separ.es. Teléfono: 93 2275549.

Obtención de muestras

A continuación se detallan algunos aspectos que conviene recordar:

En la obtención estéril de la muestra de sangre capilar, es muy importante dejar secar el alcohol aproximadamente unos 15 segundos antes de realizar la punción, ya que de otro modo, el alcohol puede actuar como fijador y no se podrá obtener muestra del papel secante.

Se deben llenar cada uno de los 3 círculos impresos en el papel, de forma que la gota llene toda la superficie del círculo. Además la muestra debe empapar el papel, de forma que la mancha sea visible por detrás. De este modo aseguramos que en el laboratorio haya suficiente muestra para realizar la cuantificación de la proteína.

Es muy importante también dejar secar las muestras a temperatura ambiente antes de meterlas en el sobre. Posteriormente se podrán enviar 2 formularios por sobre colocados de forma cruzada para evitar el contacto entre las muestras.

Estas muestras conviene que no se queden en su despacho, sino que deben ser enviadas cuanto antes al laboratorio central del estudio.

Siguiendo estas recomendaciones aseguramos el perfecto estado de las muestras para posteriormente proceder a su procesamiento en el laboratorio, tanto para la cuantificación como para el estudio del genotipo.

editorial

Reiteradamente se ha comentado la baja tasa de diagnóstico del déficit de AAT en España, no obstante, esto no es un problema local sino que ocurre en todos los países. En Estados Unidos se calcula que únicamente el 5% de los individuos deficitarios están diagnosticados o lo que es lo mismo, 95.000 norteamericanos padecen el déficit grave sin saberlo. Además este 5% que sí conoce su condición, tardó una media de 8,3 años en ser diagnosticado y hasta un 20% de los casos precisó la intervención de al menos 4 médicos para obtenerlo, según datos publicados recientemente por MA. Campos¹. Según indica el autor se ha incrementado el número de casos detectados en mayores de 50 años aunque en general la situación no es más favorable que hace 35 años.

JK. Stoller² y colaboradores han presentado resultados similares con un retraso medio en el diagnóstico de 5,6 años.

Ambos coinciden en que los pacientes más jóvenes y los varones se diagnostican antes debido probablemente a que los médicos conservan la idea del “perfil clásico” del paciente con déficit, sin embargo la mayoría de los casos deben quedar fuera de estas características conocidas por todos.

El leif motiv de IDDEA ha sido facilitar a la comunidad médica española este cambio de mentalidad de acuerdo con las normativas y las recomendaciones de las sociedades y autoridades científicas, para contribuir a la reducción del tiempo hasta el diagnóstico y el diagnóstico de por sí.

Bibliografía:

- 1) Campos MA, Wanner A, Zhang G, Sandhaus RA. Trends in the diagnosis of symptomatic patients with alpha1-antitrypsin deficiency between 1968 and 2003. Chest. 2005 Sep;128(3):1179-86.
- 2) Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. Chest. 2005 Oct;128(4):1989-94.

Marc Miravittles y Rafael Vidal.
Coordinadores del Registro.

agenda

XI Congreso anual de ASTURPAR.
 9 -11 de marzo. Oviedo.

XXXII Congreso de Neumosur.
 23 - 25 de marzo. Islantilla, Huelva.

XI Congreso de Neumomadrid.
 30 - 31 de marzo. Madrid.

XIII Congreso Anual de la Sociedad Valenciana de Neumología.
 31 marzo -1 abril. Alicante.

Congreso de la SOCAP.
 31 marzo -1 abril. Granollers, Barcelona.

X Simposium sobre Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
 6 - 7 abril. Barcelona.

XXV Congreso Anual de SOCALPAR.
 4 - 6 mayo. Segovia.

XXXIX Congreso Nacional SEPAR.
 3 - 7 junio. Sevilla.

citas bibliográficas relevantes

1) Lomas DA. The selective advantage of alpha-1antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2006. Jan 26.

2) Eden E, Strange C, Halladay B, Xie L. Asthma and allergy in alpha-1antitrypsin deficiency. Respir Med 2006, Jan 3.

3) de Faria GJ, de Faria IC, Alvarez AE, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Bertuzzo CS. Association between alpha-1antitrypsin deficiency an cystic fibrosis severity. J Pediatr (Rio J) 2005 Nov-Dec; 81(6):485-90.

novedades

Déficit de AAT. Asociaciones de variantes genéticas no descritas

Presentamos a continuación dos casos en los que el déficit de alfa-1-antitripsina es el resultado de asociaciones de alelos no descritas previamente.

Caso número 1:

Mujer diagnosticada a los 67 años de déficit de alfa-1-antitripsina (43mg/dl). Entre sus antecedentes personales destacaban: tuberculosis pleuropulmonar tratada correctamente, con curación bacteriológica documentada y bronquiectasias basales bilaterales atribuidas a TB previa con frecuentes episodios de sobreinfección respiratoria. Sus parámetros funcionales eran: FEV₁:620cc, 22%, FVC: 1280cc, 39%. En ningún momento durante el seguimiento hubo datos clínicos o analíticos de afectación hepática.

En un TACAR se evidencia enfisema centrilobulillar y paraseptal, con imágenes sugestivas de bronquiectasias cilíndricas difusas.

El estudio genético de alfa-1-antitripsina demostró un fenotipo PI*MM pero al completar el estudio con PCR se detectan dos variantes alélicas poco habituales:

M-Malton, que se asocia a un riesgo alto de enfisema y de enfermedad hepática, y unos niveles séricos de AAT <15% de lo normal.

Null-Matawa, alelo que se asocia a un riesgo alto de enfisema y con niveles indetectables de AAT en suero.

Caso número 2:

Mujer de 69 años diagnosticada de bronquiectasias bilaterales, con niveles elevados de cloro en sudor en varias determinaciones sin que se haya objetivado ninguna de las mutaciones conocidas en el estudio genético de fibrosis quística. Presenta niveles disminuidos de AAT (60-70 mg/ml). No se ha evidenciado hasta el momento ningún dato clínico ni analítico sugestivo de hepatopatía.

Funcionalmente: FVC: 1950cc (66%), FEV₁:1380cc (65%), FEV₁/FVC:72.

El estudio genético de AAT evidenció un fenotipo S-Null. En el estudio con PCR se observaron las siguientes mutaciones alélicas:

Alelo Nulo: Esta mutación (Glu131Stop) no había sido previamente descrita.

Alelo S: En relación con la mutación Glu264Val.

Discusión:

El déficit de alfa-1-antitripsina clínicamente relevante solo ocurre cuando los dos alelos heredados son deficientes (herencia codominante).

El alelo M-Malton es el resultado de una rara mutación, descrita por primera vez en 1989², y que, al igual que el gen Z se asocia con riesgo de enfisema pulmonar y hepatopatía.

Los alelos Null, a los que pertenece el gen Matawa³, se caracterizan por originar niveles indetectables de AAT sérica (no codifican ninguna molécula de AAT detectable). Comparados con otros alelos deficitarios son raros, con una frecuencia alélica estimada <0.001. Aunque inicialmente se creyó que era una mutación única hoy se sabe que pueden existir diferentes mutaciones que originen un alelo nulo.

En conclusión, el déficit de alfa-1-antitripsina es una enfermedad poco frecuente e infradiagnosticada, variable en cuanto a sus manifestaciones clínicas en función no solo del fenotipo y genotipo PI*, del que conocemos muchas combinaciones alélicas y probablemente en los próximos años descubramos nuevos alelos deficientes, sino también de otros posibles moduladores de la enfermedad, como el hábito tabáquico. Es necesario aumentar el número de diagnósticos de déficit de AAT y para ello es fundamental realizar screening entre nuestros pacientes con EPOC.

Bibliografía:

1. ATS / ERS Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1Antitrypsin Deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168.818-900.
2. Curiel et al. Molecular basis of the liver and lung disease associated with the alpha-1 antitrypsin deficiency allele Mmalton. The Journal of Biological Chemistry 1989; 264 (23): 13938-45.
3. Curiel et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency caused by the alpha-1 antitrypsin Null matawa gene. The Journal of Clinical Investigation 1989;83:1144-52.

María L. Torres Durán
Juan Carlos Barros-Tizón

Servicio de Neumología. Hospital de Vigo.