Serie de Revisión

DEFICIENCIA DE ALFA$_1$-ANTITRIPSINA. 1: EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEFICIENCIA DE ALFA$_1$-ANTITRIPSINA.

M Luisetti, N Seersholm

THORAX 2004; 59: 164-169 reproducido con permiso de BMJ Publishing Group.

En este artículo se describen las características proteicas y moleculares de las variantes genéticas de la alfa$_1$-antitripsina (AAT), y se presentan los datos de la epidemiología genética de la Deficiencia de AAT.

En los 40 años transcurridos desde la publicación del trabajo pionero de Laurell y Eriksson[1], se han dado avances importantes en la comprensión de las anomalías genéticas relacionadas con la deficiencia de alfa$_1$-antitripsina (AAT) y en la fisiopatología de las enfermedades hepáticas y pulmonares asociadas. Durante ese mismo periodo de tiempo se han acumulado datos provenientes de estudios epidemiológicos genéticos. Como resultado, hoy en día tenemos un cuadro bastante completo de la distribución de la deficiencia de AAT, especialmente en países desarrollados; y también algunas hipótesis bien fundamentadas acerca de la evolución del gen AAT, el origen de la deficiencia de AAT y su diseminación. Este artículo pasa revista a los datos disponibles sobre la epidemiología genética de la deficiencia de AAT. Un repaso de las características proteicas y moleculares de las variantes de AAT sirve de preámbulo para facilitar una mejor comprensión de la nomenclatura y datos epidemiológicos a discutirse.

LA PROTEÍNA AAT

La alfa$_1$-antitripsina [AAT o α_1-AT, también conocida como inhibidor (α_1-PI) de la α_1-proteinasa (o proteasa)] es una glicoproteína mayormente secretada por los hepatocitos y, en menor grado, por las células epiteliales pulmonares y fagocitos. Inhibe una variedad de proteinasas, pero su principal blanco es la elastasa de los neutrófilos humanos (ENH), para la que demuestra la constante de velocidad de asociación más alta[2]. La función principal de la AAT en los pulmones es proteger el tejido conectivo de la ENH liberada por los neutrófilos, según está evidenciado por el desarrollo de un enfisema pulmonar precoz en sujetos afectados por una deficiencia hereditaria severa de AAT [3]. En la mayoría de los seres humanos los pulmones están protegidos del ataque de la ENH por niveles normales de AAT en sangre dentro del rango de 100 a 200 mg/dl (según medición por nefelometría). A pesar de que la AAT es bien conocida como un reactante de fase aguda, esta amplia variabilidad en los niveles normales en sangre refleja mayormente el marcado pleomorfismo de la proteína. Más de 100 variantes genéticas AAT han sido identificadas y éstas se encuentran estrictamente asociadas con niveles específicos de AAT en sangre heredadas de manera codominante[4, 5]—en otras palabras, los niveles en sangre de AAT están determinados por ambos alelos genéticos AAT independientemente uno del otro.

La nomenclatura actualmente utilizada para identificar las variantes de AAT es algo así como un compromiso producto de la evolución de las distintas técnicas aplicadas para separar y caracterizar las proteínas a lo largo de los pasados 40 años. Las variantes de AAT incluidas en el sistema alélico conocido como sistema Pi (inhibidor de la proteasa) fueron inicialmente llamadas según su velocidad de migración en la electroforesis en un gel de almidón como M (media), S (lenta), F (rápida) o Z (muy lenta)[6]. Subsecuentemente, cuando las proteínas comenzaron a ser separadas de acuerdo a su punto isoeléctrico [focalización isoeléctrica (IEF, por sus siglas en inglés) pH 4-5 en una fina capa de gel de poliacrilamida], para que fuese compatible con el sistema de nomenclatura anterior, las variantes de AAT fueron clasificadas con las primeras letras del alfabeto si exhibían una migración anódica y con las últimas letras si exhibían una migración catódica. Con el advenimiento de la era genómica el sistema Pi anterior fue renombrado PI* para identificar el locus del gen AAT[5].

Luego del manuscrito original de Laurell y Eriksson[1] y la subsiguiente evidencia de que la mayoría de los sujetos con una deficiencia severa de AAT hereditaria estaban predispuestos a la aparición precoz de un enfisema[7], resultó de utilidad para fines clínicos la clasificación de las variantes de AAT en tres categorías principales[4]:

- Normal, caracterizada por niveles de AAT en sangre dentro de los parámetros de referencia de la población general, no asociado al riesgo de enfermedad pulmonar o hepática. Esta categoría incluye las cuatro variantes migratorias medias M (M1→M4) más comunes y a un número de variantes menos comunes identificadas con una letra del alfabeto, según se indica arriba, y a la ciudad del portador de la variante más antiguo con vida[8]—por ejemplo, $L_{frankfurt}$.
- Deficiente, caracterizada por niveles de AAT en sangre reducidos, pero detectables, asociados con un mayor riesgo para desarrollar enfermedad pulmonar o hepática. Esta categoría incluye las variantes deficientes más frecuentes, Z y S, y un número de variantes menos frecuentes que incluyen las así llamadas variantes M-like ($M_{malton,}$, $M_{procida}$, etc.)

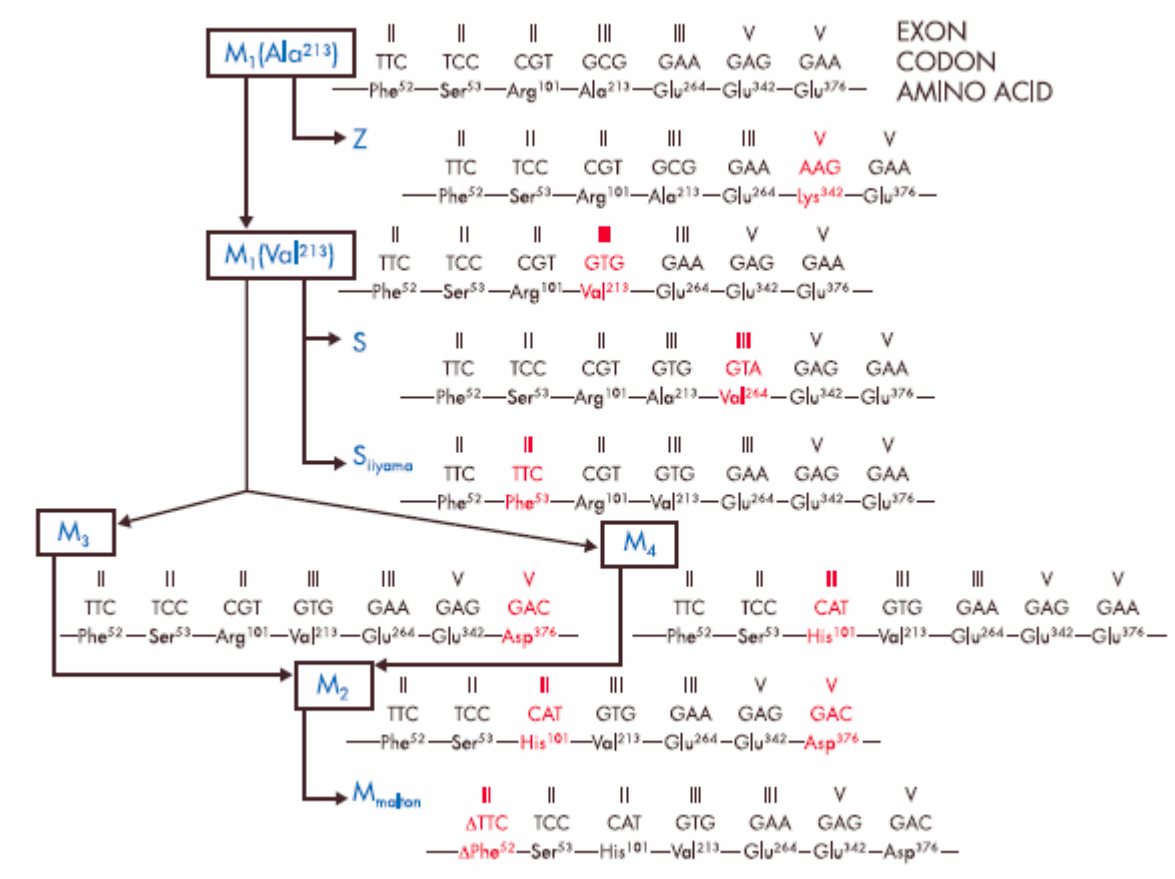
con un patrón migratorio medio. El límite superior plasmático de AAT para incluir una variante en esta categoría es 80mg/dl—que es el que exhiben la mayoría de los sujetos con fenotipo PI*SZ.

- Null o Nulo (actualmente designado QO), con un nivel de AAT en sangre no detectable, asociado con un mayor riesgo para desarrollar enfisema.

EL GEN AAT Y SU EVOLUCIÓN

El conocimiento sobre la estructura molecular del gen AAT comenzó a emerger apenas dos décadas después del informe de la deficiencia proteica en sangre[9]. El gen AAT forma parte de una agrupación de genes, localizado en el cromosoma humano 14q32.1, conocido como el super gen de la SERPINA (por sus siglas en inglés, SER*ine* P*roteinase* IN*hibitor*). Este grupo de genes incluye, de centrómero a telómero, a la proteína fijadora de corticosteroides (CBG, por sus siglas en inglés), el seudo gen AAT-like (PIL, por sus siglas en inglés), la AAT, el inhibidor de la proteína C (PCI, por sus siglas en inglés) y la alfa-1 antiquimotripsina (AACT, por sus siglas en inglés). El gen AAT se extiende un largo de 12.2 kb y tiene tres exones no codificantes (IA, IB, IC) y cuatro exones codificantes (II, III, IV, V). El exón V contiene la secuencia del código para el sitio activo de la proteína AAT (Met^{358}-Ser^{359}). Existe una unión genética estrecha entre los genes AAT y AACT y es probable que ambos loci se hayan diferenciado recientemente (100-250 millones de años atrás)[10]. Solamente algunas diferencias nucleotídicas han sido detectadas entre la AAT de grandes primates (mandriles, gorilas y chimpancés) y la variante AAT humana ancestral, todas exhibiendo la combinación Arg^{101}-Ala^{213}-Glu^{376}.[11] Fundamentado en la sustitución de éstos tres aminoácidos esenciales como marcadores de haplotipo, ha sido posible trazar un árbol filogenético probable de las variantes normales más importantes y de las variantes deficientes más frecuentemente detectadas (Fig. 1).

Figura 1: Árbol filogenético del gen AAT. Modificado de Mukiwa *et al*(11).



ESTUDIOS DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA DEFICIENCIA DE AAT

A pesar de que, según se discute más adelante, se han estudiado un gran número de cohortes, sólo se han realizado unos pocos estudios poblacionales para determinar las frecuencias alélicas de AAT, fundamentados mayormente en el cribado (screening) de donantes de sangre. Dos trabajos importantes recientes analizan los datos disponibles para la distribución

geográfica de la deficiencia de AAT [12, 13]. Dada la amplia aceptación de que el trastorno surgió en poblaciones europeas, fue lógico para Hutchinson dirigir su trabajo hacia la distribución de la deficiencia de AAT en Europa[12]. Sin embargo, a la luz del aumento de la atención a las condiciones genéticas, de Serres[13] recientemente amplió el análisis previo a un resumen de los estudios realizados mundialmente, analizando también las diferencias raciales/étnicas en la prevalencia de la deficiencia de AAT. Ambos trabajos se fundamentan en estudios publicados de la epidemiología genética y en una cantidad enorme de estudios (373 cohortes control en el trabajo de de Serres[13]) de manera que, por primera vez, tenemos una idea global de la deficiencia de AAT. Desde luego, ambos trabajos tienen las limitaciones inherentes a los meta-análisis de estudios que difieren en varios aspectos[12].

Selección de cohortes

Los estudios incluyen una amplia variedad de sujetos: donantes de sangre, recién nacidos, mujeres embarazadas, varios grupos de trabajadores y estudiantes, y sujetos sometidos a pruebas de parentesco, empleados de laboratorios u hospitales, o personas seleccionadas "al azar". En muchos casos no están disponibles los detalles acerca de los criterios de selección.

Tamaño de la muestra

Los tamaños de las muestras varían desde unas pocas docenas a varios miles de sujetos, con un porcentaje alto de estudios que incluyen de 100-500 sujetos. Los estimados para la frecuencia génica de las cohortes de menos de 200 personas tienen un alto riesgo de error.

Métodos para determinar las variantes de AAT

En la mayor parte de los estudios las variantes de AAT fueron determinadas por la técnica de IEF (también conocida como fenotipificación), no obstante, la inmunoelectroforesis fue utilizada en muchos de los estudios más antiguos publicados antes de los 1980s. Ambos métodos no son completamente intercambiables[5]. Hasta la fecha, no se ha informado estudio epidemiológico alguno en la deficiencia de AAT que utilice métodos moleculares ("genotipificación"). Dadas estas diferencias, puede existir cierto grado de sesgo en el análisis global de los estudios.

Análisis de los estudios de epidemiología génica

La prevalencia de las tres variantes de AAT más importantes (PI*M, PI*Z, y PI*S) es informada en la mayor parte de los estudios como *frecuencias génicas*—esto es, la frecuencia de una variante en homocigotos (donde la variante contribuye dos alelos) o en heterocigotos (donde la variante contribuye un alelo), y expresada en términos de 0.0... *n* (o *n* por cada 1,000 personas). Un paso adelante consiste en la utilización de frecuencias génicas con la fórmula de equilibrio Hardi-Weinberg para estimar el número total de portadores (PI*MS y PI*MZ) y los sujetos con combinaciones de variantes deficientes (PI*SS, PI*SZ y PI*ZZ). Esta metodología fue utilizada por de Serres[13] para estimar la población de portadores en riesgo (portadores + sujetos con variantes deficientes) en un país o región geográfica dada, tomando en cuenta la población total.

EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA DE LA DEFICIENCIA DE AAT

Europa

La prevalencia más alta de la variante PI*Z fue registrada en países europeos del norte y oeste (frecuencia génica de 0.0140)[13], con el pico más alto en el sur de Escandinavia, Dinamarca, Holanda y Francia (frecuencia génica >0.0200)[14-20]. Los resultados de cribados poblacionales masivos del total de recién nacidos en Suecia realizados en un periodo de 2 años fueron publicados en 1976[21]. De los 200,000 recién nacidos estudiados, 129 tenían la variante PI*Z, resultando en una frecuencia de 1 en 1,550 personas y una frecuencia génica de 0.026. Sveger también estudió 11,000 hombres de 18 años de edad saludables y encontró 5 personas PI*Z y 10, PI*SZ[23]. El estudio publicando más recientemente en el tema es uno sobre el Estudio del Corazón en la Ciudad de Copenhague en el cual fueron investigados 9,187 sujetos seleccionados al azar[23]. La prevalencia encontrada en este estudio (1 en 1,500 personas) es la misma que la encontrada en el estudio sueco[21], pero se encontró una frecuencia génica para PI*Z de 0.049. La prevalencia de PI*Z disminuye gradualmente a través de los países europeos en una dirección noroeste→sureste, registrándose los números más bajos en el este de Europa[12].

La distribución de PI*S difiere marcadamente de la distribución de PI*Z y es más homogénea[24]. La frecuencia más alta de PI*S está en el sur de Europa (frecuencia media >0.0564)[13], con el pico en la península ibérica (frecuencia génica >0.1400)[25, 26]. La distribución de PI*S disminuye gradualmente a lo largo del gradiente suroeste→noreste. La distribución de ambos PI*Z y PI*S en Europa está resumida en la Fig. 2.

Las relaciones promedio de PI*S:PI*Z son 4.5:1 en el sur de Europa, 3.5:1 en el oeste de Europa, y 1.1:1 en el norte de Europa (calculado de de Serres *et al*[13]).

Epidemiología genética de la Deficiencia de AAT en poblaciones europeas en particular

Según lo antes expuesto, Escandinavia es una de las regiones europeas con los números más altos para el tipo PI*Z. No obstante, las frecuencias génicas para ambos PI*S y PI*Z entre los lapones de Suecia y de Finlandia se encuentran entre las frecuencias europeas más bajas[27, 28].

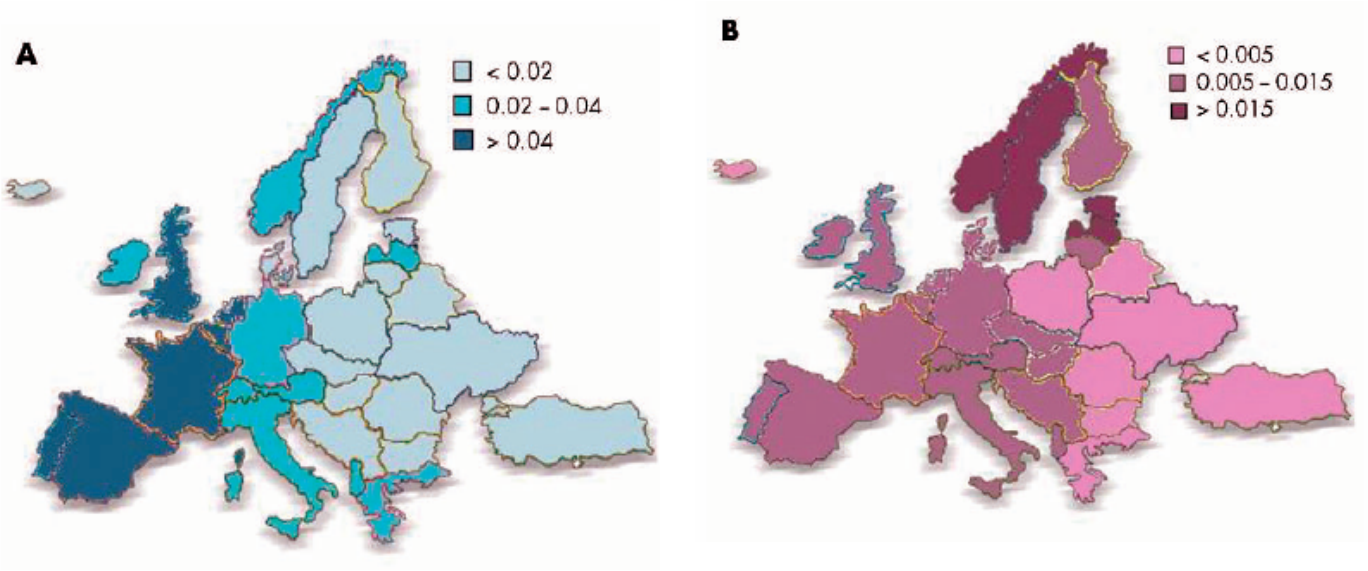


Figura 2: Frecuencias en Europa de los genes (A) PI*S y (B) PI*Z.

Un análisis de 40 cohortes de Italia (reseñado por de Serres *et al*[29]) demostró que las frecuencias génicas para PI*S y PI*Z son más altas en el norte de Italia y disminuyen gradualmente de norte a sur. Uno de los pocos estudios poblacionales disponibles que utilizó 9,000 recién nacidos del sur del Tirol comparó los individuos alemanes con los italianos y encontró una frecuencia génica para PI*Z de 0.019 y 0.015, respectivamente[30]. En los sardos la frecuencia génica para PI*S es más alta que en Italia continental mientras que la de PI*Z es mucho más baja.

La frecuencia de PI*S en la región Vasca es tan alta como en el resto de la península ibérica, mientras que la frecuencia de PI*Z es mucho más baja[31, 32].

A pesar de que uno puede suponer que, al menos para los lapones, los genes de susceptibilidad para las enfermedades pulmonares como PI*S y PI*Z, podrían haber sido eliminados por el clima desfavorable, una explicación más probable para la diversidad en las frecuencias del gen PI* reside en el gran aislamiento en que se encuentran las poblaciones de lapones, sardos y vascos de otras influencias genéticas. De hecho, un análisis de los alelos del complejo mayor de histocompatibilidad clase I ha revelado que estas poblaciones tienen diferencias genéticas marcadas en comparación con otras poblaciones cercanas[33].

Otros países desarrollados

América del Norte

Puesto que es bien aceptado que la deficiencia de AAT surgió en poblaciones europeas, no resulta sorprendente la dispersión de este trastorno a países cuyos habitantes tienen ascendencia europea[34]. Sin embargo, la frecuencia génica promedio de PI*Z en América del Norte es 0.0092 (en la parte más baja del rango informado en Europa), mientras que la frecuencia de PI*S es 0.0328 la cual es más alta que la informada para el norte de Europa[13]. Esta cifra podría ser el resultado de poblaciones muy mixtas en América del Norte y al número limitado de cohortes disponibles (43) con respecto al total de la población. Un estudio poblacional en 20,000 donantes de sangre del área de St. Louis, promedió una prevalencia de PI*Z de 1 en 2,800 personas[35].

Australia y Nueva Zelanda

Las frecuencias génicas para PI*Z y PI*S en Australia y Nueva Zelanda se encuentran muy cerca de aquellas informadas para América del Norte (0.0151 y 0.0395, respectivamente), probablemente por las mismas razones.

Asia Oriental

Se ha informado un número limitado de cohortes de Japón, China y Corea del Sur[13]. La frecuencia génica para PI*Z es 0.0002 en Japón, 0 en China y 0.0061 en Corea del Sur, mientras que para PI*S las frecuencias génicas son 0.0004, 0.0006 y 0.0070, respectivamente. Resulta interesante que la variante AAT M1(Ala^{213}), encontrada en aproximadamente 20-30 % de los caucásicos deficientes de AAT[11], no fue detectada en ninguno de los 156 japoneses. Ya que la variante Z se ha desarrollado en la base alélica M1(Ala^{213}) (Fig. 1), esto podría dar cuenta de la extrema rareza del gen PI*Z en los japoneses y otras poblaciones del lejano oriente. Estos hallazgos también dan cuenta de la prevalencia de la variante deficiente S_{iiyama} en los japoneses. Esta variante se originó en la base alélica M1(Val213) (Fig.1)[36, 37] y estuvo presente en el 100 % de los 156 japoneses investigados.

América del Sur

No pueden presentarse datos firmes porque sólo se han informado unas pocas cohortes de América del Sur[13].

Países en vías de desarrollo

La creencia de que la deficiencia de AAT es un trastorno que mayormente se encuentra en caucásicos ha sido, en parte, puesta en duda por el análisis de de Serres[13]. Éste proporciona evidencia de una prevalencia significativa para ambos PI*Z y PI*S en poblaciones del Medio Oriente y del norte, centro y sur de África, y del centro y sureste de Asia, lo que sugiere que la deficiencia de AAT ha prevalecido por encima de las barreras raciales y étnicas.

ESTIMADOS DE LA EDAD DE LAS VARIANTES AAT Y SU DIFUSIÓN A TRAVÉS DE LAS POBLACIONES

El análisis de las variantes alélicas dentro del grupo de genes de las serpinas en poblaciones definidas puede suministrar información de utilidad acerca del tiempo y lugar de origen de las variantes AAT deficientes. En una investigación de familias caucásicas PI*Z de origen del norte de Europa, Byth y colegas[38] encontraron que el 97 % de los casos tenían un haplotipo único de 60 kB abarcando los genes CBG, PIL y AAT asociados con el alelo PI*Z, apoyando de este modo la teoría de un único origen para la mutación PI*Z[39]. Un análisis de haplotipo también permite hacer un estimado del tiempo en que la mutación PI*Z ocurrió por primera vez. Fundamentado en la presunción de recombinación al azar en un área específica, Byth hipotetizó que la mutación PI*Z pudo haber surgido 66 generaciones atrás—esto es, asumiendo que la duración promedio de cada generación es de 33 años, ~2,000 años atrás. Este estimado difiere de una hipótesis anterior de 216 generaciones (~7,000 años atrás[39]) y un estimado avanzado más reciente de 120 generaciones (~4,000 años atrás[40]). Interesantemente, de acuerdo al último estimado la mutación PI*Z pudo haberse dispersado durante la era neolítica, según ha sido sugerido para la mutación ΔF508 para la fibrosis quística[40, 41]. De acuerdo a la hipótesis de que mientras más alta es la frecuencia génica en un país dado, es más probable que la mutación haya tenido su origen allí[12], es comúnmente aceptado que el gen PI*Z se originó en el norte de Europa (y quizás con más precisión en el sur de Escandinavia) y subsecuentemente se diseminó a otros países europeos y a los países que bordean el Mar Mediterráneo, siguiendo los mayores movimientos poblacionales conocidos en Europa como las travesías de los vikingos. No obstante, el hecho de que los patrones de diversidad haplotípica contrasten con la esperada reducción escalonada en la diseminación de la mutación de norte a sur, según demostrado en poblaciones de la península ibérica[40], y que los tipos PI*Z se encuentren en poblaciones de Asia y de África Central y del Sur[13] sugiere una difusión en contra de la dirección de los movimientos poblacionales más importantes conocidos o, alternativamente, un origen multi-regional para el gen PI*Z.

El hallazgo de que la prevalencia de PI*S es más alta en la península ibérica indica que el gen PI*S probablemente se originó en esta área, y quizás con más precisión en la población portuguesa[40]. Interesantemente, la investigación en el haplotipo de las serpinas en esta población sugiere que ese evento ocurrió hace 15,000-10,000 años (450-300 generaciones), lo que hace que la mutación PI*S sea mucho más antigua que la PI*Z. A diferencia de la dispersión del gen PI*Z, el gradiente oeste a este de la mutación PI*S indica una difusión en contra de los mayores movimientos poblacionales conocidos en Europa.

ESTIMADOS MUNDIALES DE SUJETOS CON DEFICIENCIA DE AAT

Tomando en cuenta las frecuencias génicas PI*S y PI*Z informadas en los estudios epidemiológicos genéticos tomados de la literatura internacional y el número de personas en la población total de distintos países, de Serres[13] calculó estimados mundiales de sujetos afectados por una deficiencia intermedia de AAT (esto es, portadores) y de sujetos en riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar/hepática asociada con la deficiencia de AAT (esto es, homocigotos PI*Z y heterocigotos compuestos PI*SZ). Desde luego, tal abordaje incorpora sesgos potenciales, además de las limitaciones informadas anteriormente de los estudios que fueron considerados, algunas investigaciones fueron llevadas a cabo en poblaciones seleccionadas que son poco representativas de la población general[29]. Como ejemplo, los cohortes examinados en Italia incluyen un número de sujetos de los valles en la parte sur de los Alpes[30] (donde las barreras geológicas son evidentes, separando a estos cohortes de aquellos reclutados entre los habitantes de las planicies cercanas), y de Cerdeña (cuyo aislamiento genético ya ha sido discutido[33]). Por lo tanto, estos resultados deben ser considerados con precaución. A pesar de estos señalamientos, los estimados generales mundiales de 116,000,000 de portadores y 1,100,000 sujetos con

deficiencia severa de AAT son asombrosos e indican que la deficiencia de AAT es probablemente uno de los trastornos hereditarios severos más comunes en el mundo (tabla 1).

Tabla 1: Estimados de las cifras mundiales de portadores (Pi MS y Pi MZ) en sujetos con un alto riesgo de desarrollo de enfermedad pulmonar/hepática asociada con la deficiencia de AAT (excluyendo América Central y América del Sur)

	Portadores		Personas con deficiencia de AAT	
Región Geográfica	**Pi MS**	**Pi MZ**	**Pi SZ**	**Pi ZZ**
Europa del Norte	1,064,350	1,027,452	21,150	11,578
Europa Central	10,499,896	3,933,048	85,661	17,514
Europa del Sur	20,148,269	3,946,672	262,780	27,515
Europa Occidental	5,337,818	1,495,680	71,983	10,146
América del Norte	18,469,434	7,155,901	257,708	53,173
Australia/Nueva Zelanda	1,816,658	639,174	28,231	5,476
Medio Oriente/Norte de África	1,669,090	903,232	32,266	10,657
África	17,334,307	1,404,344	75,096	6,412
Asia Central	6,499,962	4,506,979	40,815	20,504
Sureste de Asia	4,063,472	1,605,298	37,898	10,706
Asia Oriental	1,911,276	607,460	3,553	1,771
Total	**88,814,533**	**27,225,242**	**929,014**	**175,268**

INTERROGANTES Y PROYECCIONES FUTURAS

La deficiencia de AAT es una condición infra-diagnosticada

Tomando en cuenta los estimados antes mencionados, es evidente—no sólo a los médicos activamente involucrados en el diagnóstico y manejo de la deficiencia de AAT—que ésta es una condición ampliamente no reconocida. La disponibilidad de la terapia sustitutiva AAT para personas con enfisema pulmonar asociado con la deficiencia de AAT[42] estimuló a la comunidad científica a establecer y reforzar los programas de cribado para la deficiencia de AAT en países desarrollados, aún en aquellos que no fueron previamente considerados con una alta prevalencia de este trastorno y a implementar registros nacionales[43]. En respuesta a una recomendación que surgió como resultado de una reunión en 1996 de la OMS (Organización Mundial de la Salud) acerca de la deficiencia de AAT[34], se estableció un registro internacional que confedera los registros nacionales de algunos países[44, 45]. A pesar de los extensos esfuerzos realizados por identificar los casos con deficiencia de AAT, está claro que en la actualidad sólo una pequeña minoría de los sujetos han sido detectados (tabla 2).

Tabla 2: Relación entre las predicciones y los casos diagnosticados con deficiencia de AAT (Pi ZZ + Pi SZ) en algunos países

País	**Deficiencia de AAT esperada**	**Deficiencia de AAT diagnosticada**
Canadá	42,372	144
Italia	46,068	100
Holanda	9,790	136
Nueva Zelanda/Australia	33,707	93
España	86,899	90
Suecia	6,717	181
Inglaterra	79,456	324
TOTAL	**305,009**	**1,068**

Los casos esperados sebasan en de Serres[13] y Martin *et al*[26]. Los casos diagnosticados son de la base central de datos (actualizada en abril de 2003, cortesía de Claes-Göran Löfdahl, Eeva Piitulainen, Rognar Alm) del Registro Internacional Alfa-1 (AIR, por sus siglas en inglés). Las personas con deficiencia de AAT en la base de datos de AIR fueron reclutadas desde 1999 de manera prospectiva.

Existen al menos dos razones para este infra-diagnóstico. Primeramente, los fenotipos clínicos asociados con la deficiencia de AAT (enfisema pulmonar, bronquitis crónica, bronquiectasias y asma y, en menor grado, la enfermedad hepática crónica) no son exclusivos de esta condición. Aún la agregación familiar del fenotipo, una característica típica de los trastornos hereditarios, no es una señal útil ya que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica común con frecuencia tiende a agregarse en familias[46]. En segunda instancia, el gen PI*Z se caracteriza por su penetrancia incompleta—esto es, la relación entre el genotipo y el fenotipo clínico no es fuerte. Silverman y sus colegas examinaron la función pulmonar en una cohorte de 52 sujetos PI*Z: 20 de 52 sujetos (38%) tuvieron un volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) sobre el 65% predicho y con frecuencia dentro del parámetro normal[47]. Estos sujetos PI*Z con una función pulmonar normal o sólo levemente afectada son usualmente identificados como casos no-índice—esto es, casos descubiertos a través

de estudios familiares. Los mismos autores también encontraron que la severidad de las manifestaciones de la enfermedad se afecta por algunas variables como el fumar tabaco y la infecciones pulmonares del tracto inferior (gen x interacción con el ambiente). El porcentaje de sujetos con deficiencia de AAT que no presenta sintomatología o que tienen una presentación leve fue aún mayor entre una serie de 94 personas con la combinación heterocigótica PI*SZ[48]. En conclusión, existe evidencia de que muchas personas con una deficiencia severa de AAT no presentan un deterioro significativo de la función pulmonar. Es meritorio que se investigue este rasgo de la deficiencia de AAT, desde ambos puntos de vista epidemiológico y genético.

Epidemiología de las variantes raras (no-Z, no-S)

Se conoce poco acerca de la epidemiología de las variantes deficientes raras las cuales se considera que no sobrepasan el 2-4 % de todas las variantes[49]. Sin embargo, la prevalencia de estas variantes podría ser mayor de lo que se cree porque las variantes AAT raras pueden confundirse con la variante PI*Z y, por lo tanto, ser diagnosticadas incorrectamente. Realmente, tenemos datos preliminares del Registro Italiano para la Deficiencia de AAT que indican que tanto como el 22 % del total de las variantes AAT deficientes son raras[50]. La nomenclatura de algunas de estas variantes refleja su probable origen italiano ($M_{procida}$, $M_{palermo,}$ $QO_{isola\ di\ procida,}$ $QO_{trastevere}$)[5]. La siguiente es una pregunta intrigante: ¿En aquellos países en que la frecuencia del gen PiZ es más baja, son más frecuentes las variantes AAT raras? Datos de la isla de Cerdeña parecen apoyar esta hipótesis[51]. Los fenotipos clínicos asociados con la variante común PI*Z están razonablemente bien definidos, según se discute más adelante en esta serie de revisión, pero no hay información disponible hasta el momento acerca de los fenotipos clínicos asociados con las variantes AAT raras. Esto debe ser investigado en estudios futuros.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los doctores Jordan Baccheschi, Ilaria Ferrarotti y Michele Sorzetto por su ayuda en la preparación de este manuscrito y al Dr. Rachel Stenner por editarlo.

AFILIACIONES DE LOS AUTORES

M Luisetti, Laboratorio di Biochimica e Genetica, Clinica Malattie, Aparato Respiratorio IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Italy
N Seersholm, Department of Internal Medicine I, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark

Financiado en parte por IRCCS Policlinico San Matteo Ricerca Corrente Grants, Italian MIUR Progetti di Interesse Nazionale 2002, Fondazione Cariplo, Bayer, EU y Altana Pharma.

CORRESPONDENCIA

Dr. M Luisetti, Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, IRCCS Policlinico San Mateo, Via Taramelli 5, 27100 Pavia, Italy; m.luisetti@smatteo.pv.it

TRADUCCIÓN

Por: Elaine Alfonzo, Presidenta, Fundación Alfa-1 de Puerto Rico, Correo Electrónico: ealfonzo@alfa1.org
Colaboración: Sonia Iujvidin, Ph.D. Ciencias Químicas, Pro-Asociación Alfa-1 de Argentina, Correo Electrónico: soniadin@movi.com.ar

Con permiso de los autores y de la editorial BMJ Publishing Group

REFERENCIAS

1. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency. Scand J Clin Lab Invest 1963;15:132–40.
2. Travis J, Salvesen GS. Human plasma proteinase inhibitors. Annu Rev Biochem 1983;52:655–709.
3. Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency. N Engl J Med 2002;346:45–53.
4. 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.
5. Brantly M. Alpha1-antitrypsin genotypes and phenotypes. In: Crystal RG, ed. Alpha1-antitrypsin deficiency. New York: Marcel Dekker, 1996:45–59.
6. Fagerhol MK, Laurell CB. The Pi system-inherited variants of serum alpha1-antitrypsin. Prog Med Genet 1970;96:96–111.
7. Eriksson S. A 30-year perspective on a1-antitrypsin deficiency. Chest 1996;110:237–42.
8. Cox DW, Nakamura Y, Gedde DTJ. Report of the committee on the genetic constitution of chromosome 14. Cytogenet Cell Genet 1990;55:183–8.
9. Kurachi K, Chandra T, Degen SJF, et al. Cloning and sequence of cDNA coding for alpha-antitrypsin. Proc Natl Aca Sci USA 1981;78:6826–30.
10. Bao J-J, Sifers RN, VJ, et al. Molecular evolution of serpins: homologous structure of the human a1-antichymotrypsin and 1-antitrypsin genes. Biochemistry 1987;26:7755–9.
11. Nukiwa T, Ogushi F, Crystal RG. Alpha1-antitrypsin gene evolution. In: Crystal RG, ed. Alpha1-antitrypsin deficiency. New York: Marcel Dekker, 1996:33–43.
12. Hutchison DCS. a1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. Respir Med 1998;92:367–77.

13. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of a1-antitrypsin deficiency. Summary of an analysis of published genetic epidemiology estudios. Chest 2002;122:1818–29.
14. Fagerhol MK. Serum Pi types in Norwegians. Acta Pathol Microbiol Scand 1967;70:421–8.
15. Hjalmarsson K. Distribution of alpha1-antitrypsin phenotypes in Sweden. Hum Hered 1988;38:37–30.
16. Arnaud P, Koistien JM, Wilson GB, et al. Alpha-1-antitrypsin (Pi) phenotypes in a Finnish population. Scand J Clin Lab Invest 1977;37:339–43.
17. Thymann M. Distribution of alpha-1-antitrypsin (Pi) phenotypes in Denmark determined by separator isoelectric focusing in agarose gel. Hum Hered 1986;36:19–23.
18. Hoffmann JJ, van den Broek WG. Distribution of alpha-1-antitrypsin phenotypes in two Dutch population groups. Hum Genet 1976;32:43–8.
19. Arnaud P, Galbraith RM, Faulk WP, et al. Pi phenotypes of alpha-1-antitrypsin in Southern England: identification of M subtypes and implications for genetic studies. Clin Genet 1979;15:406–10.
20. Sesboue R, Charlionet R, Vercaigne D, et al. Genetic variants of serum alpha-1-antitrypsin (Pi types) in Bretons. Hum Hered 1978;28:280–4.
21. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. N Engl J Med 1976;294:1316–21.
22. Sveger T, Mazodier P. Alpha1-antitrypsin screening of 18-year-old men. Thorax 1979;34:397–400.
23. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, et al. 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.
24. Blanco I, Fe`rnandez E, Bustillo EF. Alpha-1-antitrypsin PI phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published estudios. Clin Genet 2001;60:31–41.
25. Carracedo A, Concheiro L. Distribution of the Pi, TfC, and Gc subtypes in Galicia (North West Spain). Z Rechtsmed 1983;90:153–8.
26. Martin JP, Sesboue R, Charlionet R, et al. Genetic variants of serum alpha-1-antitrypsin (Pi types) in Portuguese. Hum Hered 1976;26:310–4.
27. Beckman G, Beckman L, Nordeson I. Alpha-1-antitrypsin phenotypes in Northern Sweden. Hum Hered 1980;30:129–35.
28. Fagerhol MK, Eriksson AW, Monn E. Serum Pi types in some Lappish and Finnish populations. Hum Hered 1969;19:360–4.
29. de Serres FJ, Blanco I, Ferna` ndez-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin in southern Europe: France, Italy, Portugal and Spain. Clin Genet 2003;63:490–509.
30. Pittschieler K, Massi G. Alpha 1 antitrypsin phenotypes in two population groups in north Italy. Padiatr Padol 1988;23:307–11.
31. Estefania FJ, Carracedo AM, de Pancorbo M, et al. Alpha-1-antitrypsin (Pi) subtypes in the Spanish Basque provinces. Hum Hered 1987;37:233–6.
32. Garcia-Orad A, Aritzi P, Esteban JL, et al. Polymorphism of haptoglobulin (HP), group specific component (CG) and alpha-1-antitrypsin (PI) in the resident population of the Basque Country (Spain). Gene Geogr 1990;4:43–51.
33. Imanishi T, Wakisaka A, Gojobori T. Genetic relationship among various human populations indicated by MHC polymorphisms. In: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, eds. HLA 1991. Proceedings of the 11th International Histocompatibility Workshop and Conference. Oxford: Oxford Science Publications, 1992;1:627–39.
34. Anon. a1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 1997;75:397–415.
35. Silverman EK, Miletich JP, Pierce JA, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency. High prevalence in the St Louis area determined by direct population screening. Am Rev Respir Dis 1989;140:961–6.
36. Nukiwa T, Seymana K, Kira S. The prevalence of a 1AT deficiency outside the United States and Europe. In: Crystal RG, ed. Alpha1-antitrypsin deficiency. New York: Marcel Dekker, 1996:293–301.
37. Seymana K, Nukiwa T, Takabe K, et al. Siiyama (serine 53 (TCC) to phenylalanine (TTC)): a new a1-antitrypsin deficient variant with mutation of a predicted conserved residue of the serpin backbone. J Biol Chem 1991;266:12627–32.
38. Byth BC, Billingsley GD, Cox DW. Physical and genetic mapping of the serpin gene cluster at 14q32.1: allelic association and a unique haplotype associated with a1-antiyrpsin deficiency. Am J Hum Genet 1994;55:126-33.
39. Cox DW, Woo SLC, Mansfield T. DNA restriction fragment associated with a1-antitrypsin indicate a single origin for the deficiency allele PI Z. Nature 1985;316:79–81.
40. Seixas S, Garcia O, Trovoada MJ, et al. Patterns of haplotype diversity within the serpin gene cluster at 14q32.1: insights into the natural history of the a1-antitrypsin polymorphism. Hum Genet 2001;108:20–30.
41. Serre JL, Simon-Bouy B, Mornet E, et al. Studies of RFLP closely linked to the cystic fibrosis locus throughout Europe lead to new considerations in populations genetics. Hum Genet 1990;84:449–54.
42. American Thoracic Society. Guidelines for the approach to the patient with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. Am Rev Respir Dis 1989;140:1494–7.
43. Miravitlles M, Vidal R, Barros-Tizo` n JC, et al. Usefulness of a national registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. Respir Med 1998;92:1181–7.
44. Luisetti M. Introduction: the history of the Alpha One International Registry (AIR). Respir Med 2000;94(Suppl C):1–2.
45. Luisetti M, Miravitlles 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.
46. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1419–24.
47. Silverman EK, Pierce JA, Province MA. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. Ann Intern Med 1989;111:982–91.
48. Seersholm N, Kok-Jensen A. Intermediate a1-antitrypsin deficiency PiSZ: a risk factor for pulmonary emphysema? Respir Med 1998;92:241–5.
49. Zorzetto M, Tamburnotti C, Maschietto B, et al. A fast amplification-reverse hybridization assay kit to detect the most frequent deficient variants in the alpha-1-antitrypsin gene. Respiration 2002;69:81–5.
50. Luisetti M. The Italian Registry for AATD. Epidemiology of rare AATD variants. Alpha 1 Foundation 4th International Scientific Conference: Epidemiological Aspects of Alpha-1-Antitrypsin Deficiency, Charleston SC, 2002:19.
51. Sergi C, Consalez GG, Faretti G, et al. Immunohistochemical and genetic characterization of Mcagliari alpha 1 antitrypsin molecule. Lab Invest 1994;70:130–3.