

Solapamiento de asma grave y déficit de alfa-1-antitripsina: a propósito de un caso

Autoras

Rocío García-García, Rocío Magdalena Díaz-Campos

Unidad Multidisciplinar de Asma. Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España

Correspondencia

Rocío García García
Hospital Universitario 12 de Octubre
Av. Córdoba, s/n. 28041 Madrid
Tel.: 637 854 211. E-mail: rocioneumo@yahoo.es

Resumen

Se presenta el caso clínico de una mujer con diagnóstico concomitante de asma grave de difícil control y déficit de alfa-1-antitripsina (AAT). En las guías de manejo del asma se recomienda la determinación de AAT principalmente como diagnóstico diferencial entre ambas entidades debido al infradiagnóstico del déficit de AAT existente en la población general, especialmente entre pacientes respiratorios catalogados generalmente como de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). A propósito de este caso se establece la discusión del solapamiento de ambas entidades, descrito por otros autores, o bien si se trata de la evolución del propio déficit de alfa-1-antitripsina con un cuadro clínico distinto del enfisema tradicionalmente asociado. Además, se presentan las distintas opciones terapéuticas que podemos plantear dada la progresión de la enfermedad en una paciente con asma de perfil T2 con eosinofilia, dependiente de corticoides y con déficit de AAT. Las guías actuales recomiendan tratamiento sustitutivo en el déficit de AAT en mayores de 18 años con déficit de AAT demostrado por concentraciones séricas inferiores al 35% de la normalidad, fenotipo PiZZ o variantes raras deficitarias, no fumadores al menos durante los últimos 6 meses, con enfisema pulmonar demostrado por clínica y $FEV_1/FVC < 70\%$ y $FEV_1 < 80\%$, o, en casos no índice, que demuestren una pérdida acelerada de función pulmonar durante al menos un año si el FEV_1 está en el 70-80%. Se debe además descartar el déficit de IgA y que estén dispuestos a recibir regularmente el tratamiento en hospital de día.

Introducción

El déficit de alfa-1-antitripsina (AAT) es una enfermedad hereditaria producida por mutaciones en el gen de la AAT. La AAT es un inhibidor de la proteasa sérica de la familia de las serpinas, de síntesis hepática. Bloquea proteasas sintetizadas por los neutrófilos, como la elastasa neutrofílica, la catepsina G y la proteinasa 3. Las concentraciones en plasma de la AAT están reducidas debido a distintas mutaciones en uno o en los dos alelos implicados. El gen que la codifica se sitúa en el brazo largo del cromosoma 14. La forma normofuncionante del gen se denomina M, y las disfuncionantes S y Z, esta última causante

de la enfermedad más grave. La mutación más frecuente es la Z en más del 90% de los casos y se produce por sustitución de la glicina por una lisina en la posición 342. La mutación Z es más frecuente en el norte de Europa, donde hasta un 4% de la población es heterocigota; en el sur de Europa la frecuencia es menor del 1%, y aún menor en la población afroamericana. Las formas homocigotas de genes disfuncionantes presentan principalmente un riesgo elevado de enfisema pulmonar de aparición temprana, máxime si el paciente es fumador, y en ocasiones se puede producir daño hepático, sobre todo en la infancia. Es una enfermedad infradiagnosticada y se estima que en España pueden existir unas 12.000 personas con el déficit grave homo-

cigoto. En las guías actuales¹ se recomienda la determinación de AAT en el estudio de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), adultos con bronquiectasias, asma del adulto parcialmente reversible, familiares consanguíneos de individuos con déficit conocido de AAT, clínica de disnea y tos crónica en muchos miembros de una familia, hepatopatía de causa desconocida, disminución del pico de alfa-1 proteína en el proteinograma o panculitis o vasculitis multiorgánica de causa desconocida.

En el caso concreto del asma, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)² recomienda descartar el déficit de AAT como una enfermedad que pueda simular asma. Sin embargo, algunos autores proponen que ambas enfermedades pueden coexistir³ por el desbalance proteasas/antiproteasas, que favorecería el estado inflamatorio a nivel pulmonar. Hay algunos estudios de prevalencia de déficit de AAT en asma grave en series de pacientes^{4,5}.

Se presenta a continuación el caso de una mujer joven con diagnóstico concomitante en la edad adulta de déficit de AAT y asma grave de difícil control, en seguimiento en la consulta de asma de difícil control de nuestro hospital.

Caso clínico

Mujer de 43 años con antecedentes familiares de madre y abuelos paternos asmáticos y abuela materna fallecida de cáncer de páncreas. Entre los antecedentes personales destacan presencia de obesidad (IMC 44), reflujo gastroesofágico y sinupatía. Nunca ha sido fumadora. A los 28 años es diagnosticada de asma tras un episodio agudo que requiere atención en urgencias hospitalarias, precisando tres ingresos en hospitalización neumológica durante los tres años siguientes por agudizaciones. Nunca ha precisado ingreso en la unidad de cuidados intensivos ni intubación orotraqueal. Con 29 años es diagnosticada de déficit de AAT (valores de AAT 61-62,5 mg/dL), fenotipo PISZ.

Con 39 años es remitida a la consulta de asma de difícil control por dificultad en el manejo clínico, con posible insensibilidad a corticoides. En el estudio para fenotipar el asma presenta sensibilización a pólenes de gramíneas con IgE 94,5 UI/ml y cifras de eosinófilos de hasta 800/ μ l (11,3%). El estudio de subclases de Ig y la autoinmunidad son normales. Se realiza tomografía axial computarizada (TAC) torácica, que presenta signos de enfermedad inflamatoria de la vía aérea, con pequeñas bronquiectasias cilíndricas y engrosamiento difuso de las paredes bronquiales, sin cambios respecto a una TAC realizada 5 años antes (Figura 1). Se realiza cuantificación del enfisema, que resulta del 0,1-0,2% (Figura 2).

Figura 1. TAC torácica con presencia de pequeñas bronquiectasias cilíndricas y engrosamiento de paredes bronquiales



Figura 2. Mediciones volumétricas en la TAC torácica con cuantificación del enfisema respecto al volumen pulmonar total

Mediciones volumétricas				
Mediciones volumétricas				
Umbral = -950 HU				
		Volumen enfisema (cm ³)	Volumen total (cm ³)	Relación enfisema (%)
Ambos pulmones	■	4,5	5206,3	0,1
Pulmón derecho	■	1	2811,2	0
Lóbulo superior derecho	■	0,1	1146,6	0
Lóbulo medio derecho	■	0,8	429,8	0,2
Lóbulo inferior derecho	■	0,1	1234,7	0
Pulmón izquierdo	■	3,6	2395,2	0,1
Lóbulo superior izquierdo	■	1,1	1219,6	0,1
Lóbulo inferior izquierdo	■	2,4	1175,6	0,2

En las espirometrías presenta obstrucción al flujo aéreo variable, con FEV₁ que varía entre 2.810 ml (99%) y 1.060 ml (39%) en la última agudización, durante los últimos 5 años (Figuras 3 y 4). Presenta determinaciones de FeNO elevadas de hasta 105 ppb.

Figura 3. Espirometría forzada realizada durante agudización de asma

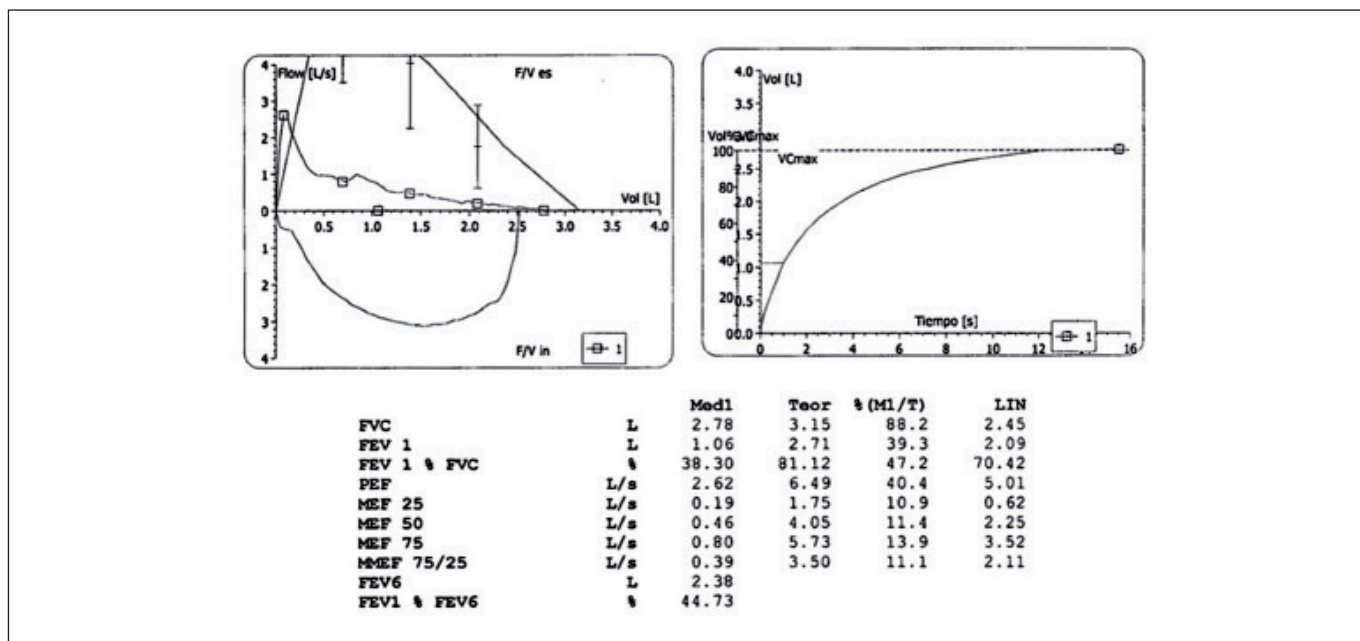
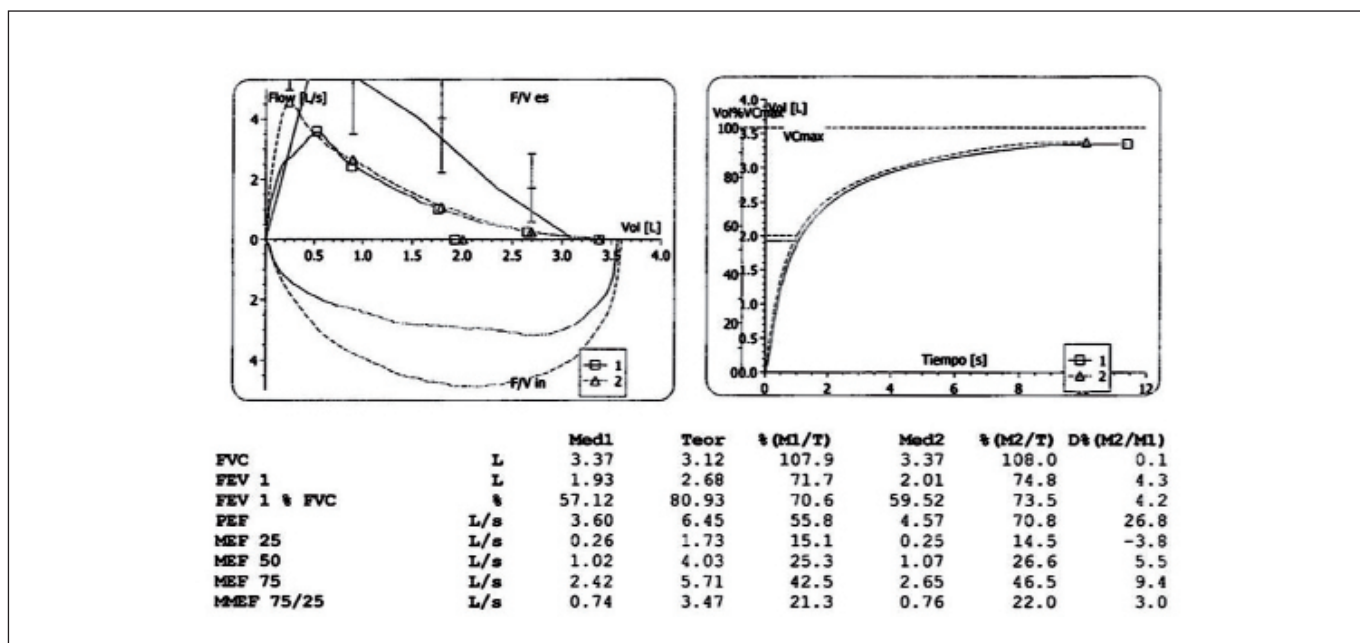


Figura 4. Espirometría forzada y test broncodilatador realizados en fase estable



En tratamiento actual es de fluticasona/formoterol 250/10 con dos inhalaciones cada 12 horas, fluticasona 500 cada 12 horas, tiotropio, omeprazol y budesonida nasal. Desde los 37 años realiza tratamiento con triamcinolona depot cada 25 días, con mejoría funcional e inflamométrica en comparación con el tratamiento con prednisona oral, a pesar de lo cual mantiene al menos tres agudizaciones anuales, que requieren ciclos de prednisona oral además de la triamcinolona.

A los 35 años realizó tratamiento con omalizumab, dada la presencia de sensibilización a gramíneas e IgE ligeramente elevadas, pero se retiró por ausencia de respuesta clínica. A los 42 años se pautó mepolizumab (cifras de eosinófilos de hasta 800/μl a pesar de tratamiento con corticoides sistémicos de forma continua), con ligera mejoría funcional y de síntomas, pero imposibilidad de retirada de corticoides sistémicos. Se suspendió el tratamiento por congestión nasal, rinorrea, estornudos y cefalea persistentes tras el inicio del fármaco, que incluso le impedían conciliar el sueño.

Se ha realizado test de Nijmegen, con un resultado de 22, y se ha descartado síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño mediante poligrafía respiratoria, que fue normal.

En el momento actual persiste mal control clínico, con sibilancias, disnea y síntomas nocturnos, con valores en el Asthma Control Test (ACT) de 7, empeoramiento clínico en periodo menstrual y agudizaciones frecuentes. Mantiene tratamiento con corticoides inhalados a dosis elevadas y corticoides sistémicos de forma permanente. Presenta buena adhesión terapéutica, con un test de adherencia a inhaladores (TAI) de 50 + 4. Realiza monitorización domiciliaria con Peak Flow, con cifras habituales de estabilidad de entre 300 y 360 lpm.

Dada la evolución actual y la situación clínica de la paciente se plantean como alternativas terapéuticas un fármaco antieosinófilo de distinto mecanismo de acción que mepolizumab, como el benralizumab, dado el fenotipo de asma eosinofílico de la paciente, y se valorará la posibilidad de tratamiento sustitutivo del déficit de alfa-1-antitripsina.

Discusión

El caso clínico presenta en primer lugar la disyuntiva del diagnóstico concomitante de asma y déficit de AAT, ambos diagnosticados durante la edad adulta. De hecho, se detectó el déficit de AAT durante la determinación de esta a raíz del estudio de la patología respiratoria de la paciente, tal y como recomiendan las guías actuales de asma². La relación entre asma bronquial y déficit de AAT se ha discutido en distintas publicaciones durante los últimos años. Aunque la manifestación clínica respiratoria del déficit de AAT, y que habitualmente asociamos a la enfermedad, es el enfisema precoz y la presencia de obstrucción al flujo aéreo, hay otras entidades, como el asma^{4,5} y las bronquiectasias^{6,7}, en las que distintas series de pacientes han demostrado una elevada prevalencia de déficit de AAT. En el asma algunos estudios sugieren que pacientes con algunos tipos de alelos deficitarios, especialmente del tipo S, que presenta nuestra paciente, pueden tener una mayor incidencia y gravedad del asma en el caso de que se manifieste⁸. Además, hay evidencia de que los pacientes con déficit de AAT que presentan hiperreactividad bronquial tienen peor pronóstico y un rápido descenso de la función pulmonar^{3,9}.

En cuanto al hecho de si estas enfermedades se pueden presentar de forma concomitante o son una manifestación distinta del propio déficit de AAT, se conoce que la presencia de atopia predispone genéticamente al asma, por lo que una de las teorías que defiende que puedan ser enfermedades concomitantes sugiere que en individuos atópicos la reducción de AAT podría precipitar una mayor gravedad de la hiperreactividad bronquial¹⁰. También se ha especulado que el desbalance entre elastasa y AAT a nivel pulmonar en estos pacientes podría favorecer un estado proinflamatorio, lo que también favorecería la aparición de asma bronquial¹¹, dado que la elastasa se ha encontrado aumentada en esputo inducido y es una proteinasa con propiedades secretagógicas y potente actividad proinflamatoria. Esta distinción es muy

difícil en casos como el presentado, puesto que el diagnóstico de ambas entidades se ha realizado de forma concomitante y la paciente presenta características de asma grave de inicio en la edad adulta que sugieren fenotipo de predominio T2 con clara eosinofilia asociada.

Respecto al tratamiento de la paciente, se ha realizado desde el inicio del diagnóstico tratamiento de forma intensiva para el asma, con broncodilatadores y corticoides sistémicos a dosis altas. Dada su gravedad, se han realizado dos intentos terapéuticos con tratamientos biológicos, el omalizumab y el mepolizumab, con escasa respuesta y, además, en el caso de mepolizumab, con efectos adversos asociados que obligaron a suspender el tratamiento. Si tenemos en cuenta únicamente el diagnóstico de asma grave, con eosinofilia, necesidad de corticoides sistémicos y presencia de agudizaciones, la paciente es candidata tanto a tratamientos anti-IL-5, como mepolizumab o reslizumab^{12,13}, como a tratamientos antirreceptor de la IL-5, en concreto el benralizumab, recientemente disponible en el sistema sanitario español¹⁴. Dados los efectos adversos presentados con mepolizumab y la respuesta parcial, se le ha planteado actualmente a la paciente la posibilidad de solicitar tratamiento con benralizumab, que ha aceptado.

En cuanto al manejo concreto del déficit de AAT, nos planteamos en el momento actual si la paciente se beneficiaría de tratamiento sustitutivo de la AAT. Las guías actuales recomiendan tratamiento sustitutivo en el déficit de AAT en mayores de 18 años con déficit de AAT demostrado por concentraciones séricas inferiores al 35% de la normalidad, fenotipo PiZZ o variantes raras deficitarias, no fumadores al menos durante los últimos 6 meses, con enfisema pulmonar demostrado por clínica y $FEV_1/FVC < 70\%$ y $FEV_1 < 80\%$, o, en casos no índice, demostrar una pérdida acelerada de función pulmonar durante al menos un año si el FEV_1 está en el 70-80%. Se debe además descartar el déficit de IgA y que estén dispuestos a recibir regularmente el tratamiento en hospital de día. Nuestro caso no cumpliría de forma estricta todos los criterios para el inicio de terapia sustitutiva. En la literatura hay descrito un único caso de un paciente de 27 años con asma grave y déficit de AAT fenotipo PiMZ en el que se realiza tratamiento sustitutivo del déficit de AAT junto al tratamiento convencional del asma¹⁵. Desde la introducción del tratamiento sustitutivo los autores describen mejoría en los test de calidad de vida y una reducción en la necesidad de corticoides sistémicos.

En resumen, se trata de un caso de asma grave de difícil manejo, con dependencia de corticoides sistémicos desde hace años y persistencia de agudizaciones a pesar de los tratamientos instaurados, incluidos algunos fármacos biológicos a los que no ha tenido respuesta o que han provocado efectos adversos incapacitantes. Además, presenta un déficit de alfa-1-antitripsina con afectación de ambos alelos. En el momento actual nos planteamos si sería posible el abordaje de ambas patologías para reducir agudizaciones, reducir dosis de corticoides sistémicos y secundariamente sus efectos secundarios, así como prevenir una caída progresiva de la función pulmonar.

Bibliografía

1. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;30:50.
2. GEMA 4.3. Guía Española para el Manejo del Asma. 2018. www.gemasma.com.
3. Siri D, Farah H, Hogarth DK. Distinguishing alpha1-antitrypsin deficiency from asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:458–64.
4. Eden E, Hammel J, Rouhani FN, Brantly ML, Barker AF, Buist AS, et al. Asthma features in severe alpha1-antitrypsin deficiency: experience of the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *Chest*. 2003;123:765–71.
5. Eden E, Strange C, Holladay B, Xie L. Asthma and allergy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2006;100:1384–91.
6. 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.
7. Amaro R, Huerta A, Miravittles M. Is it asthma, is it bronchiectasis... or is it an alpha-1-antitrypsin deficiency? *Arch Bronconeumol*. 2011;47:376.
8. 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.
9. Demeo DL, Sandhaus RA, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG, et al. Determinants of airflow obstruction in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2007;62:806–13.
10. Malerba M, Radaeli A, Ceriani L, Tantucci C, Grassi V. Airway hyperresponsiveness in a large group of subjects with alpha1-antitrypsin deficiency: a cross-sectional controlled study. *J Intern Med*. 2003;253:351–8.
11. Vignola AM, Bonanno A, Mirabella A, Riccobono L, Mirabella F, Profita M, et al. Increased levels of elastase and alpha1-antitrypsin in sputum of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:505–11.
12. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al.; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198–207.
13. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1572–81.
14. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6:51–64.
15. Blanco I, Canto H, Flores J, Camblor C, Cárcaba V, De Serres FJ, et al. Long-term augmentation therapy with alpha-1 antitrypsin in an MZ-AAT severe persistent asthma. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2008;69:178–82.