



## Nota clínica

### Déficit de alfa-1-antitripsina asociado a la variante Mattawa

Beatriz Lara <sup>a,\*</sup>, Beatriz Martínez-Delgado <sup>b</sup>, María Luisa Torres <sup>c</sup>, Sandra Marín-Arguedas <sup>d</sup>, Ana Bustamante <sup>e</sup> y Marc Miravitles <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

<sup>b</sup> Unidad de Genética Molecular, Área de Genética Humana, Instituto de Investigación en Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Complexo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Dos de Maig, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Neumología, Hospital de Sierra de la Torre, Cantabria, España

<sup>f</sup> 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

Mattawa

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<sup>\*</sup>S y Pi<sup>\*</sup>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<sup>\*</sup>M y con un raro Mmalton.

Ambos casos fueron inicialmente diagnosticados como Pi<sup>\*</sup>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 incoherencias 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<sup>\*</sup>S and Pi<sup>\*</sup>Z, 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<sup>\*</sup>M, and a rare Mmalton.

Both cases were initially diagnosed as Pi<sup>\*</sup>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.

## Introducción

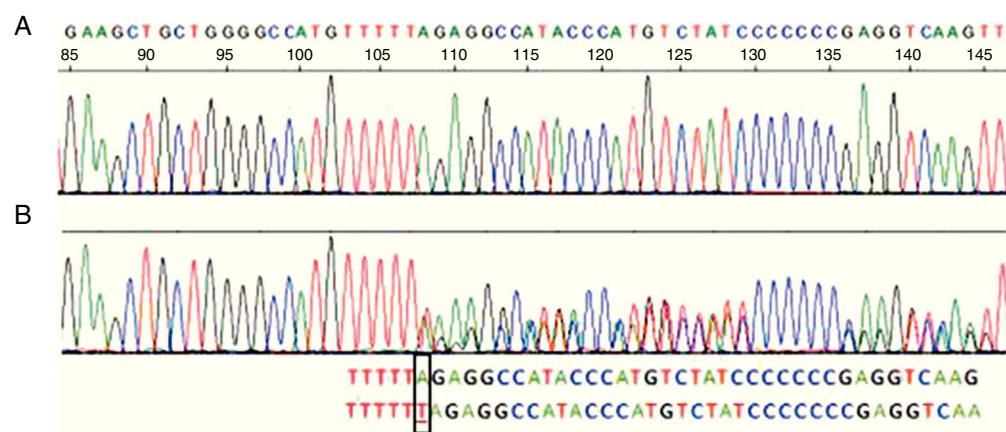
Los alelos normales de alfa-1-antitripsina (AAT), presentes en el 85–90% de los individuos, se denominan M, y los deficientes más frecuentes, S y Z (frecuencias respectivas: 10 y 1,7% de la población

española)<sup>1</sup>. Los alelos M, S y Z expresan respectivamente alrededor del 100, del 40 y del 15% de AAT sérica<sup>2</sup>.

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<sup>\*</sup>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 nulos<sup>3</sup> (tasa comparable a la encontrada en Italia, Suiza, Alemania y Estados Unidos)<sup>4,5</sup>, la mayoría Mmalton, pero también

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beat1135@gmail.com (B. Lara).



**Figura 1.** Secuencia correspondiente al exón 5 del gen SERPINA1. A) Secuencia normal. B) Secuencia correspondiente a la paciente, donde se ve la inserción de una timina (T) en vez de una adenina (A) en el codón 376 del exón 5 en heterocigosis, correspondiente al alelo PI-Mattawa. La secuencia codificante del gen SERPINA1 (exones 2 a 5) se analizó utilizando primers previamente descritos para los exones 3 a 5 y primers ex2F 5'ACGTGGTGTCAATCCCTGATCACTG3' y ex2R 5'TATGGGAACAGCTGG3' para el exón 2, tomando como referencia comparativa la SERPINA1\_Transcript\_ENST00000440909.

Mheerlen, NullClayton, NullBellingham, Mvhebron, Ybarcelona<sup>6–8</sup>, etc.

## Observación clínica

### Caso 1

Mujer de 47 años no fumadora, con hipertensión arterial esencial, bronquitis de repetición desde los 25 años y disnea de esfuerzo en los 3 últimos años.

Su espirometría fue normal (FVC 96%, FEV<sub>1</sub> 105%, FEV<sub>1</sub>/FVC 84%), pero su capacidad de difusión, DLCO y KCO, fueron del 68 y del 61% de sus valores teóricos respectivos. La TAC torácica presentó acentuación del patrón bronquial sin signos de bronquiectasias ni de enfisema. La función hepática fue normal. La concentración de AAT en suero fue de 73,7 mg/dl (referencia: 103–200), compatible con un déficit parcial de AAT, y el fenotipo etiquetado como Pi MM, no concordante con las concentraciones de AAT, por lo que se realizó una secuenciación del gen de la AAT en sangre periférica que detectó una mutación PI Null Mattawa, caracterizada por la inserción de un nucleótido dentro de la región codificadora del exón 5, que desplaza el marco de lectura (*frameshift mutation*) a la posición 376, lo que genera una señal de stop prematura, que finalmente traduce una proteína truncada, muy inestable, que se degrada dentro del hepatocito y resulta indetectable en suero<sup>9</sup> (fig. 1).

La paciente tenía además otra variante normal en el exón 5, consistente en un cambio de adenina (A) por citosina (C) en el nucleótido 1200 del cDNA, que genera un cambio de aminoácido glutámico (Glu) por aspártico (Asp) en el codón 400 (c.1200A>C/p.Glu400Asp), que se correspondía con un alelo M<sub>3</sub>. Por tanto, se trata de un genotipo heterocigoto PI\*M<sub>3</sub>-Null Mattawa, con niveles séricos de AAT moderadamente reducidos.

### Caso 2

A partir de la base de datos del REDAAT<sup>10</sup> se localizó otra persona portadora del alelo Null Mattawa.

Mujer de 67 años con antecedentes de tuberculosis pleuropulmonar con curación bacteriológica documentada. Frecuentes episodios de infecciones respiratorias. Parámetros funcionales compatibles con una obstrucción al flujo aéreo grave (FEV<sub>1</sub>: 620 ml [22% del valor teórico], FVC: 1.280 ml [39% del valor teórico]). Un TAC de alta resolución mostró enfisema centrolobular y paraseptal difuso y bronquiectasias cilíndricas difusas. Nunca se detectaron datos de afectación hepática.

Sus concentraciones de AAT en suero eran de 43 mg/dl. El IEE sugirió un fenotipo Pi MM, pero al no corresponderse con la concentración sérica de AAT se realizó un estudio genético, que detectó un alelo PI\*Malton (deleción del residuo 52)<sup>11</sup> y un PI\*Null Mattawa, cuya combinación justificó las bajas concentraciones séricas de AAT de la paciente.

## Discusión

La excepcionalidad de los alelos nulos (prevalencia estimada 100–200 veces inferior que los Z) impide el conocimiento preciso de su impacto clínico y de su verdadera prevalencia. Sin embargo, es importante tenerlos en cuenta, ya que pueden generar confusiones diagnósticas si no se realizan estudios genómicos.

El alelo Malton (también denominado Mcagliari y Mnichinan) fue descrito por primera vez en 1987 y, al igual que el gen Z, produce una proteína mal plegada, de la que un 80–90% polimeriza en el hepatocito sin ser secretada a sangre, donde expresa niveles inferiores al 15%, y se asocia con alto riesgo de enfisema pulmonar y de hepatopatía<sup>11,12</sup>.

El alelo Mattawa (y en general cualquier alelo nulo) se caracteriza por codificar proteínas con importantes cambios conformacionales, que son degradadas a nivel intracelular sin llegar a polimerizar, y expresan concentraciones indetectables de AAT sérica. Esto hace que los homocigotos lleven un riesgo muy alto de enfisema, pero no de hepatopatía.

En conclusión, en nuestras pacientes la discordancia entre el fenotipo y las concentraciones séricas de AAT hizo sospechar la existencia de alelos infrecuentes, y fue finalmente el análisis molecular del gen el que proporcionó el diagnóstico correcto, tal como se recoge en las recomendaciones<sup>2</sup>.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Ignacio Blanco su importante contribución a la redacción de este artículo.

## Bibliografía

- Blanco I, Fernández-Bustillo E, de Serres FJ, Alkassam D, Rodríguez C. P.I.\*S and PI\*Z alpha-1 antitrypsin deficiency: Estimated prevalence and number of deficient subjects in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:761–5.

2. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravitles M. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:645–59.
3. Rodríguez-Frías F, Miravitles M, Vidal R, Campos S, Jardi R. Rare alpha-1 antitrypsin variants: Are they really so rare? *Ther Adv Respir Dis.* 2012;6:79–85.
4. 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.
5. 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.
6. Jardí R, Rodríguez-Frías F, López-Talavera JC, Miravitles 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.
7. Miravitles 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.
8. 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.
9. 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.
10. Lara B, de la Roza C, Vilà S, Vidal R, Miravitles M. Development and results of the Spanish Registry of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Int J COPD.* 2007;2:1–6.
11. 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.
12. 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.