



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, 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

RESUMEN

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 isoelectrofoque (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

ABSTRACT

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*M, 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 deficientes 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).

2. 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.
3. 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.
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, 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.
7. 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.
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, Miravittles 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.