

M. Arif Haberal^a, Özlem Şengören Dikiş^{b,*}, Tekin Yıldız^b

^a Health Sciences University, Bursa Yuksek Ihtisas Education and Research Hospital, Thoracic Surgery Department, Bursa, Turkey

^b Health Sciences University, Bursa Yuksek Ihtisas Education and Research Hospital, Pulmonary Diseases Department, Bursa, Turkey

* Corresponding author.

E-mail address: ozlemsengoren@hotmail.com (Ö.Ş. Dikiş).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.017>

0300-2896/

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Espectro de mutaciones deficitarias de alfa-1 antitripsina detectadas en Tenerife



Spectrum of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Mutations Detected in Tenerife

Sr. Director:

La alfa-1 antitripsina (AAT) es el inhibidor de proteasas más abundante del suero humano con concentraciones promedio en individuos sanos que oscilan entre 120-220 mg/dl determinadas por nefelometría y cuya síntesis depende del gen SERPINA1^{1,2}.

Los alelos deficitarios más frecuentes encontrados en España son el PI*S y el PI*Z, con una tasa de portadores aproximada en población general española de 1/5 y 1/61 sujetos, respectivamente³⁻⁵, y cuya existencia se ha relacionado con el desarrollo de enfisema pulmonar en periodos precoces de la edad adulta, hepatopatías en niños y adultos, así como con otras entidades como son las vasculitis sistémicas (especialmente las granulomatosis de Wegener c-ANCA positivas) o paniculitis necrosante^{2,6}.

En Canarias existen pocos estudios genéticos poblacionales de alelos deficitarios de ATT⁷, y ninguno que identifique variantes deficitarias infrecuentes. Por este motivo, el objetivo de este trabajo es describir el espectro de mutaciones encontradas en la población de Tenerife atendida en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC).

Estudio transversal y descriptivo de una muestra que comprende a casos-índice con niveles plasmáticos de AAT inferiores a 100 mg/dl que fueron remitidos al servicio de Análisis Clínicos del HUNSC por sospecha clínica de déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de agosto de 2016.

La determinación de los valores séricos de AAT se realizó mediante nefelometría (BN ProSpec System, Siemens). El ADN genómico fue purificado de sangre total EDTA (QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen). Los dos alelos deficitarios más frecuentes PI*S y PI*Z fueron genotipados por PCR a tiempo real con sondas FRET (LightCycler 2.0). Los genotipos obtenidos fueron correlacionados con los valores de AAT plasmáticos detectados previamente siguiendo el protocolo establecido en nuestro hospital⁸. A los pacientes con niveles plasmáticos de ATT discordantes con los esperados para los genotipos S/Z obtenidos se les realizó la secuenciación completa de los exones codificantes y las zonas intrónicas flanqueantes del gen SERPINA1 (BigDye v3.1, Thermo Fisher), sustituyendo la realización de prueba clásica del fenotipo por isoelectroenfoque. La secuenciación de SERPINA1 fue realizada en un secuenciador capilar AB3500 (Applied Biosystems), comparando los resultados obtenidos con la secuencia de referencia NM_001127701.1 (SeqScape 3.0).

En el estudio fueron incluidos 325 pacientes con DAAT que presentaron niveles plasmáticos de AAT < 100 mg/dl. A todos los pacientes se les realizó el estudio dirigido a alelos deficitarios PI*S y PI*Z. Los genotipos obtenidos se muestran en la [tabla 1](#).

Se detectaron 46 pacientes (14,2%) con un genotipo asociado a un déficit grave (AAT < 50 mg/dl), de los cuales 24 fueron PI*ZZ,

10 PI*SZ, uno PI*SS, 2 PI*S/Mmalton, uno PI*Z/QOamersfoort, uno PI*Z/QOcardiff, uno PI*Z/Mmalton, 2 PI*Mmalton/Mmalton, uno PI*MZ, 2 PI*S/NoSnoZ y uno PI*Z/NoSnoZ. Con déficit leve-moderado (AAT entre 50 y 100 mg/dl) se registraron 279 pacientes (85,8%), distribuidos de la siguiente manera: 119 PI*Z/NoSnoZ, 59 PI*SZ, 36 PI*S/NoSnoZ, 24 PI*SS, 8 PI*M/Mmalton, 4 PI*M/Mpalermo, 2 PI*S/Mmalton, uno PI*S/Mpalermo, uno PI*ZZ, uno PI*MZ, uno PI*MI, 3 PI*MM y 20 NoSnoZ/NoSnoZ.

El porcentaje de pacientes portadores de alelos deficitarios infrecuentes fue del 7,7%, correspondiendo el 80% de estos a pacientes con la mutación F76del (PI*Mmalton y PI*Mpalermo).

En este estudio hemos realizado un protocolo de diagnóstico de DAAT basado en la cuantificación de los niveles plasmáticos de AAT seguido del genotipo dirigido a alelos deficitarios PI*S y PI*Z por ser los más frecuentes en nuestra población. La correlación de ambos resultados ha demostrado en los últimos años ser la técnica más eficiente, consiguiendo un diagnóstico inequívoco en aproximadamente el 96% de los casos⁹. En el resto de pacientes se realizó la secuenciación completa del gen SERPINA1, técnica que ha demostrado mejorar la precisión en el diagnóstico de DAAT⁹. En la mayoría de protocolos de estudio de DAAT se suele aplicar como test de referencia el fenotipo mediante isoelectroenfoque. Sin embargo, en nuestro caso se decidió realizar la secuenciación del gen SERPINA1 debido a las limitaciones que presenta el fenotipado en la identificación de las variantes deficitarias infrecuentes¹⁰.

Un hallazgo destacable en nuestro estudio es el rendimiento obtenido al aplicar la combinación de niveles proteicos y genotipo de alelos PI*S y PI*Z (84,9%), siendo inferior a lo que se describe

Tabla 1

Genotipos y niveles de AAT obtenidos en el estudio

| Genotipo | n | % | AAT | DE |
|-----------------|-----|-------|------|------|
| SS | 25 | 7,7% | 81,1 | 12,5 |
| SZ | 69 | 21,2% | 59,4 | 12,0 |
| ZZ | 25 | 7,7% | 25,9 | 9,8 |
| M/M | 3 | 0,9% | 88,5 | 7,4 |
| NoSnoZ/NoSnoZ | 20 | 6,2% | 80,0 | 10,5 |
| NoSnoZ/S | 38 | 11,7% | 83,2 | 13,5 |
| NoSnoZ/Z | 122 | 37,5% | 78,0 | 11,3 |
| S/Infrec | 5 | 1,5% | 50,8 | 5,8 |
| S/Mmalton | 4 | 1,2% | 49,5 | 5,9 |
| S/Mpalermo | 1 | 0,3% | 56,0 | - |
| Z/Infrec | 3 | 0,9% | 32,9 | 12,6 |
| Z/Mmalton | 1 | 0,3% | 18,9 | - |
| Z/QOcardiff | 1 | 0,3% | 49,5 | - |
| Z/QOamersfoort | 1 | 0,3% | 30,4 | - |
| M/Infrec | 13 | 4% | 76,9 | 6,3 |
| M/Mmalton | 8 | 2,5% | 77,0 | 4,5 |
| M/Mpalermo | 4 | 1,2% | 74,9 | 8,2 |
| M/I | 1 | 0,3% | 84,8 | - |
| Infrec/Infrec | 2 | 0,6% | 16,6 | - |
| Mmalton/Mmalton | 2 | 0,6% | 16,6 | - |
| Total | 325 | 100% | 56,5 | 19,9 |

AAT: alfa-1 antitripsina; DE: desviación estándar; Infrec: variantes deficitarias infrecuentes.

en la literatura⁸. Este bajo rendimiento del protocolo diagnóstico es consecuencia de la alta prevalencia de mutaciones deficitarias infrecuentes detectadas, especialmente la mutación F76del (PI*Mmalton y PI*Mpalermo), que supone el 81,5% de las variantes infrecuentes encontradas, porcentaje superior a lo descrito por estudios similares realizados en España¹¹. Adicionalmente, en los 25 pacientes a los que se realizó la secuenciación del gen SERPINA1 se encontraron 20 pacientes NoSnoZ/NoSnoZ, 4 pacientes PI*S/NoSnoZ y un paciente con genotipo PI*Z/NoSnoZ con niveles plasmáticos de ATT discordantes con el genotipo dirigido S/Z, a los cuales, siendo susceptibles de secuenciación completa de SERPINA1, no se les realizó la técnica al no encontrarse disponible en nuestro hospital en el momento del estudio. Debemos añadir que en 3 pacientes con déficit leve-moderado de AAT no se han encontrado mutaciones a pesar de realizar la secuenciación completa de SERPINA1, lo cual pudiera ser debido a mutaciones en regiones reguladoras del gen no estudiadas¹² o mutaciones no detectables por secuenciación que precisan técnicas alternativas para su diagnóstico¹³.

Debido a que el DAAT es una de las enfermedades hereditarias con más prevalencia en nuestra población y a que la mutación F76del, al igual que el alelo PI*Z, ha sido asociada al desarrollo de enfisema pulmonar y enfermedad hepática^{14,15}, creemos conveniente valorar en nuestra población su detección en todos aquellos pacientes en los que no se consigue hacer un diagnóstico inequívoco con los protocolos genéticos tradicionales que combinan medida de AAT sérica, el genotipado dirigido a los alelos deficitarios PI*S y PI*Z, y el fenotipo.

Bibliografía

- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miratvilles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. Arch Bronconeumol. 2006;42:645-59.
- Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185:246-59.
- De Serres FJ, Blanco I, Fernandez-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in southern Europe: France, Italy, Portugal and Spain. Clin Genet. 2003;63:490-509.
- Lara B, Blanco I, Martínez MT, Rodríguez E, Bustamante A, Casas F, et al. Spanish registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: Database evaluation and population analysis. Arch Bronconeumol. 2017;53:13-8.
- García-Palenzuela R, Timiraos Carrasco R, Gómez-Besteiro MI, Lavia G, Lago Pose M, Lara B. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: A study on patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary health care. Semergen. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.05.003>

- Morris H, Morgan MD, Wood AM, Smith SW, Ekeowa UI, Herrmann K, et al. ANCA-associated vasculitis is linked to carriage of the Z allele of α 1-antitrypsin and its polymers. Ann Rheum Dis. 2011;70:1851-6.
- Moral P, Esteban E, Vives S, Valveny N, Toja DI, Gonzalez-Reimers E. Genetic study of the population of Tenerife (Canary Islands, Spain): Protein markers and review of classical polymorphisms. Am J Phys Anthropol. 1997;102:337-49.
- Snyder MR, Katzmann JA, Butz ML, Wiley C, Yang P, Dawson DB, et al. Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency: An algorithm of quantification, genotyping, and phenotyping. Clin Chem. 2006;52:2236-42.
- Graham RP, Dina MA, Howe SC, Butz ML, Willkomm KS, Murray DL, et al. SERPINA1 full-gene sequencing identifies rare mutations not detected in targeted mutation analysis. J Mol Diagn. 2015;17:689-94.
- Suh-Lailam BB, Procter M, Krautscheid P, Haas J, Kumar S, Mao R, et al. Challenging identification of a novel PiISF and the rare PiMmaltonZ 1-antitrypsin deficiency variants in two patients. Am J Clin Pathol. 2014;141:742-6.
- Rodríguez-Frias F, Miravittles M, Vidal R, Camos S, Jardí R. Rare alpha-1-antitrypsin variants: Are they really so rare? Ther Adv Respir Dis. 2012;6:79-85.
- Chappell S, Daly L, Morgan K, Guetta Baranes T, Roca J, Rabinovich R, et al. Cryptic haplotypes of SERPINA1 confer susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. Hum Mutat. 2006;27:103-9.
- Takahashi H, Crystal RG. Alpha 1-antitrypsin Null(isola di procida): An alpha 1-antitrypsin deficiency allele caused by deletion of all alpha 1-antitrypsin coding exons. Am J Hum Genet. 1990;47:403-13.
- Joly P, Guillaud O, Hervieu V, Francina A, Mornex JF, Chapuis-Cellier C. Clinical heterogeneity and potential high pathogenicity of the Mmalton Alpha 1 antitrypsin allele at the homozygous, compound heterozygous and heterozygous states. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:130.
- Figueira Gonçalves JM, Martínez Bugallo F, Díaz Pérez D, Martín Martínez MD, García-Talavera I. Déficit de alfa-1-antitripsina asociado a la variante Mmalton. Descripción de una familia. Arch Bronconeumol. 2016;52:617-8.

Francisco Martínez Bugallo^{a,*}, Juan Marco Figueira Gonçalves^b, María Dolores Martín Martínez^a y David Díaz Pérez^b

^a Unidad de Diagnóstico Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fmarbug@gobiernodecanarias.org (F. Martínez Bugallo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.005>

0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hipertensión arterial pulmonar reversible en una paciente con esclerosis múltiple asociada a tratamiento con interferón



Reversible Interferon-Induced Pulmonary Arterial Hypertension in a Patient With Multiple Sclerosis

Sr. Director:

El interferón (IFN) es un fármaco con actividad antiviral, antibacteriana y antitumoral que se emplea para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (IFN- α) y de la esclerosis múltiple (IFN- β), actualmente se considera un factor de riesgo posible de hipertensión arterial pulmonar (HAP)^{1,2}. Esta relación está fundamentada en la observación de casos aislados de HAP potencialmente asociados a la exposición de IFN- α o IFN- β ^{3,4}, algunos de los cuales fueron reversibles tras la suspensión del fármaco^{5,6}.

Presentamos a una mujer de 31 años sin antecedentes de interés, diagnosticada de esclerosis múltiple en 2010 y tratada con IFN- β subcutáneo desde entonces.

La paciente ingresó en mayo del 2016 por disnea de esfuerzos y dolor centrotorácico; a las pocas horas de la hospitalización, presentó un episodio de síncope e hipotensión por lo que fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos, donde se realizó un ecocardiograma en el que se objetivó una hipertensión pulmonar grave estimada por flujo de insuficiencia tricuspídea, así como dilatación del ventrículo derecho. Se practicó angio-TAC en el que no se halló embolia pulmonar.

Ante estos hallazgos se inició tratamiento con sildenafil y anti-coagulación. A pesar del tratamiento instaurado, la evolución no fue favorable siendo remitida a nuestra unidad para valoración.

La exploración física inicial reveló: presión arterial 114/90 mmHg sin necesidad de fármacos vasoactivos, frecuencia cardíaca 110 lpm, saturación de oxígeno 97% con oxígeno a 1 lpm, refuerzo del 2.º tono pulmonar y presencia de signos congestivos.