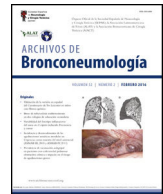




Sociedad Española
de Neumología
y Cirugía Torácica
SEPAR

ARCHIVOS DE Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Carta científica

Descripción de la deficiencia de alfa-1-antitripsina asociada al alelo PI*QO_{Ourém} en una niña de 2 años de edad y su estudio familiar. Un caso infrecuente

*Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Associated with the PI*QO_{Ourém} Allele in a 2-Year-old Girl and Family Study. An Unusual Case*

Estimado Director:

La alfa-1-antitripsina (AAT) es una glucoproteína circulante de tamaño medio codificada por el gen SERPINA1, situado en el brazo corto del cromosoma 14, en la región 14q32.13¹. La principal función del AAT es la acción antiproteasa, protegiendo el tejido pulmonar de la acción proteolítica de la elastasa del neutrófilo. También se han descrito otras acciones como la inhibición de otras serin proteasas, antiinflamatoria, inmunomoduladora y antimicrobiana². El déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) es uno de los trastornos genéticos más frecuentes en la población caucásica. Un nivel sérico de AAT inferior a 80 mg/dl, obtenido por nefelometría, incrementa el riesgo de sufrir enfisema pulmonar en la edad adulta³, siendo esta la forma más frecuente de enfermedad asociada al DAAT. Otras formas de presentación incluyen diversos tipos de hepatopatías en niños y adultos, la paniculitis y la vasculitis. En los últimos años se ha descrito su posible asociación con otras enfermedades inflamatorias.

La AAT presenta herencia mendeliana simple, autosómica y codominante. En torno al 85-90% de la población presenta un genotipo MM, formado a partir de la herencia de un alelo M de cada uno de los progenitores y sintetizando una proteína normal en función y cantidad. Los alelos deficientes más frecuentes son PI*S y PI*Z, con una prevalencia estimada en la población española del 10,4 y 1,72%, respectivamente, y expresando el 40% (S) y 15% (Z) del nivel normal de la AAT. En la práctica clínica el 96% de la patología asociada al DAAT ocurre en homocigotos ZZ, y el 4% restante en los heterocigotos SZ, MZ y en los infrecuentes genotipos raros y nulos o sus combinaciones con los alelos PI*S y PI*Z.

Describimos a continuación el caso de una familia portadora del gen QO_{Ourém}⁴, un alelo nulo identificado por primera vez en la región centro de Portugal y del que existen muy pocos casos descritos en la literatura.

Niña de 2 años con antecedentes de anemia ferropénica, reflujo gastroesofágico leve y asma bronquial persistente leve-moderada con varios ingresos hospitalarios por exacerbación. En tratamiento con fluticasona inhalada, montelukast y salbutamol a demanda. Estudiada en Pediatría tras ingreso hospitalario a los 11 meses de edad por anorexia y retraso de crecimiento a partir de los 8 meses de edad. Estudio de anticuerpos antitransglutaminasa, inmunoglobulinas, prick cutáneo a clara de huevo, pescado, trigo y proteína de leche de vaca (PLV) negativo y serologías víricas

negativas. Función tiroidea y cloro en sudor normales. Niveles de AAT: 40 mg/dl. Estudio genético mediante secuenciación del gen SERPINA1 con genotipo PI*SQO_{Ourém}.

Se completó el estudio familiar realizando la determinación de AAT a los progenitores de la paciente. El padre es un varón de 33 años de edad, fumador de 10-15 cigarrillos al día (índice de paquetes/año [IPA]:16,5 paquetes/año) y soldador de profesión. Sin antecedentes de enfermedades pulmonares ni tratamientos habituales. Exploración física normal. Analítica normal excepto concentración sérica de AAT de 34 mg/dl (116-232 mg/dl/21-41 μ mol/l)⁵. El estudio genético mediante secuenciación del gen identificó un genotipo PI*SQO_{Ourém}. Pruebas funcionales respiratorias normales. Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR): enfisema panlobular en campos anteriores y bases sin signos de enfisema centrolobulillar. El paciente está en seguimiento en consultas externas de Neumología, ha abandonado el hábito tabáquico y mantiene función pulmonar normal.

La madre era una mujer de 30 años sin antecedentes personales de interés. Niveles de AAT de 119 mg/dl con fenotipo PiMS.

El escaso número de casos con algún alelo nulo en los pacientes con DAAT (prevalencia 100-200 inferior a la del alelo PI*Z) supone una limitación para su conocimiento y valorar su prevalencia (fig. 1). Los alelos nulos conforman una proteína estructuralmente disfuncionante, produciendo la degradación de la AAT a nivel intracelular y presentando niveles indetectables a nivel sérico. Por ello, se asocian con un riesgo muy elevado de enfisema, pero no de hepatopatía, por la ausencia de polimerización.

Estos 2 pacientes son portadores, en heterocigosis, de un alelo QO_{Ourém} descrito por primera vez en el año 2002 en un área muy localizada de la geografía portuguesa⁴, y posteriormente, en La Palma de Gran Canaria⁶. La mutación QO_{Ourém} se caracteriza por la inserción de un nucleótido de timina en la región codificadora del exón 5 en el seno de un pequeño microsatélite (T)₅, dentro del fondo genético normal M3. El consiguiente desplazamiento del marco de lectura genera un codón de parada prematuro que acorta la proteína 19 aminoácidos en su extremo carboxilo-terminal, incluyendo un residuo de prolina esencial para la secreción de la AAT. La mutación, sin afectar al tamaño o la estabilidad del ARN mensajero, hace que la proteína alterada sea retenida en el retículo endoplásmico y degradada⁷. Esta mutación es idéntica a la QO_{Mattawa}, pero esta última se origina sobre una base genética M1⁸. En un trabajo publicado en 2012⁹ en el que se revisaba la evolución histórica y las repercusiones clínicas y funcionales del déficit grave de la AAT causada por el alelo QO_{Ourém} se identificaron 41 sujetos portadores de este alelo, pertenecientes a 4 familias en la zona centro de Portugal. Entre ellos, 8 homocigotos, 5 PI*SQO_{Ourém} y 28 PI*MQO_{Ourém}. Ninguno de los 5 individuos PI*SQO_{Ourém} eran fumadores y todos presentaban unas pruebas de función pulmonar y radiografía de tórax normales. No se realizó TCAR en ninguno de estos casos. En nuestro paciente adulto, la presencia de enfisema en la TCAR a la

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.09.011>

0300-2896/© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Tubío-Pérez RA, et al. Descripción de la deficiencia de alfa-1-antitripsina asociada al alelo PI*QO_{Ourém} en una niña de 2 años de edad y su estudio familiar. Un caso infrecuente. Arch Bronconeumol. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.09.011>



Figura 1. Distribución y frecuencia estimada de los genotipos raros y nulos encontrados en la Península Ibérica, Suiza, Italia y Túnez⁷.

edad de 33 años, podría estar en relación con la elevada susceptibilidad de los individuos con déficit grave de AAT a los efectos del tabaco. De ahí, la importancia de un diagnóstico precoz en el DAAT que permita prevenir la iniciación en el hábito tabáquico o su abandono en individuos fumadores.

En La Palma se han identificado 5 individuos portadores del alelo PI*QO_{Ourém}. El caso índice: PI*SQO_{Ourém}, 3 PI*MQO_{Ourém} Y 1 PI*ZQO_{Ourém}

Se estima que esta mutación es relativamente reciente, ya que se habría originado hace unos 650 años, en el siglo XIV. Su origen se establece en el centro de Portugal. La proximidad de esta área geográfica con Galicia justificaría la presencia de este alelo en la población gallega, pero, en nuestro conocimiento, estos son los 2 primeros casos de esta mutación publicados en Galicia, en 2 miembros de una misma familia.

Bibliografía

- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Critic Care Med.* 2003;168:818-900.
- De Serres F, Blanco I. Role of Alpha 1 antitrypsin in human health and disease. *J Int Med.* 2014;276:311-35.
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jordi R, Miravittles M, Committee on the National Registry of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:645-59 [Article in Spanish].
- Seixas S, Mendonça C, Costa F, Rocha J. Alpha1-antitrypsin null alleles: Evidence for the recurrence of the L353FSX376 mutation and a novel G a transition in position +1 of intron 1C affecting normal mRNA splicing. *Clin Genet.* 2002;62:175-80.

- Vidal R, Miravittles M, Jardí R, Torrella M, Rodríguez-Frías F, Moral P, et al. Study of the frequency of different phenotypes of alpha-1-antitrypsin in a population of Barcelona. *Med Clin (Barc).* 1996;107:211-4.
- Hernández Pérez JM, Ramos Díaz R, Fumero García S, Pérez Pérez JA. Descripción de la deficiencia de alfa-1-antitripsina asociada al alelo PI*QO_{Ourém} en la isla de La Palma (España) y de un método de genotipado para su detección. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:e1-3.
- Blanco I, Lara B. Epidemiología del déficit de alpha-1 antitripsina. En: *Déficit de Alfa-1 antitripsin fisiopatología, enfermedades relacionadas diagnóstico y tratamiento.* 2.ª edición Barcelona: Editorial Respira, SEPAR; 2016.
- Lara B, Martínez-Delgado B, Torres M, Marín-Arguedas S, Bustamante A, Miravittles M. Déficit de alfa-1-antitripsina asociada a la variante Mattawa. *Arch. Bronconeumol.* 2013;49:548-50.
- Vaz Rodrigues L, Costa F, Marques P, Mendonça C, Rocha J, Seixas S. Severe a-1 antitrypsin deficiency caused by QO(Ourém) allele: Clinical features, haplotype characterization and history. *Clin Genet.* 2012;81:462-9.

Ramón Antonio Tubío-Pérez^{a,d,*}, Milagros Blanco-Pérez^b,
Cristina Ramos-Hernández^{a,c,d} y María Torres-Durán^{a,c,d}

^a Servicio de Neumología, Hospital Álvaro Cunqueiro, EOXI de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^b Unidad de Citogenética y Genética Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, EOXI de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^c Grupo de Investigación Neumovigo I+i, Instituto de Investigación Biosanitaria Galicia Sur, Vigo, Pontevedra, España

^d Centro galego Alfa-1-antitripsina, Galicia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Ramon.Antonio.Tubio.Perez@sergas.es
(R.A. Tubío-Pérez).