

8. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis.* 2016;45:123-34.
9. Carrillo MC, Patsios D, Wagnetz U, Jamieson F, Marras TK. Comparison of the spectrum of radiologic and clinical manifestations of pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium xenopi*. *Can Assoc Radiol J.* 2014;65:207-13.
10. Woodring JH, Fried AM. Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung: A follow-up study. *Am J Roentgenol.* 1983;140:473-4.
11. Souilamas R, Danel C, Chauffour X, Riquet M. Lung cancer occurring with *Mycobacterium xenopi* and *Aspergillus*. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:211-3.
12. Doshi VK, Kulkarni SR, Kham NM, Kapitan KS. A Case of lung cancer originating from cavitary *Mycobacterium xenopi* infection. *Respir Care.* 2015;60:56-8.
13. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al., ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:367-416.
14. Dauendorffer JN, Laurain C, Weber M, Dailloux M. In vitro sensitivity of *Mycobacterium xenopi* to five antibiotics. *Pathol Biol.* 2002;50:691-4.

Miguel Martín Asenjo^{a,*}, Javier Miguel Martín Guerra^a,
María Rosa López Pedreira^b y José María Prieto de Paula^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguel.martin.asenjo@gmail.com
(M. Martín Asenjo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.05.009>

0300-2896/

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

Déficit de alfa-1-antitripsina asociado a alelos nulos



Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Associated With Null Alleles

Estimado Director:

El déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) es un trastorno autosómico codominante que predispone al desarrollo temprano de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o patología hepática. Se considera que una concentración plasmática de alfa-1 antitripsina (ATT) por debajo de 50 mg/dl representa una deficiencia relevante y es causada por la herencia de 2 alelos de deficiencia grave del gen SERPINA1¹. El 95% de los casos clínicos relacionados con dicho déficit están asociados al genotipo PI*ZZ, siendo el 5% restante correspondiente a los genotipos PI*SZ, PI*MZ o a combinaciones de PI*S o PI*Z con otros alelos deficitarios o nulos extremadamente raros. Estos alelos raros representan el 4,6% de las variantes deletéreas anotadas en el Registro Español de Pacientes con Déficit de AAT, siendo las variantes nulas muy poco frecuentes². Si bien en las 2 últimas décadas se han descubierto alrededor de 25 variantes nulas, existe escasa información acerca de su impacto clínico³⁻⁹. Presentamos el caso de 2 pacientes remitidos a la consulta de neumología con diagnóstico de DAAT en relación con el alelo PI*Q0amersfoort y PI*Q0cardiff.

El primer caso es un mujer de 47 años de edad, natural de la antigua Yugoslavia, con antecedentes personales de tabaquismo y un índice paquetes-año de 15, que es remitida a la consulta de neumología por disnea a moderados esfuerzos (mMRC 2) de un año de evolución. Las pruebas funcionales respiratorias fueron las siguientes: FEV1/FVC 0,5; FEV1 1,80 l (55%); FVC 3,40 l (77%); DLCO 53%; KCO 52%. La TAC de alta resolución describía la presencia de enfisema centrolobulillar de predominio en ambos lóbulos inferiores. El hemograma, niveles de IgA, IgM, IgG, IgE y de transaminasas se encontraban dentro de la normalidad. La medida de AAT plasmática por nefelometría fue de 18 mg/dl, por lo que se propuso hacer estudio genético dirigido a alelos deficitarios S y Z mediante PCR a tiempo real (sondas FRET, LightCycler 2.0, TIB MOLBIOL) que detectó la presencia de un alelo PI*Z en heterocigosis, siendo descartado la presencia de alelos PI*S. Ante la discordancia entre el genotipo obtenido y los niveles plasmáticos de AAT, se decide realizar el estudio molecular de todas las regiones

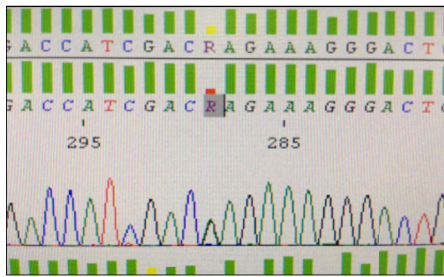
exónicas codificantes y de las zonas intrónicas flanqueantes del gen SERPINA1 mediante secuenciación Sanger (BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing, Thermo Fisher Scientific). En dicho estudio, además de la variante PI*Z anteriormente descrita, se detectó la presencia en heterocigosis del alelo PI*Q0amersfoort (fig. 1).

El segundo caso es un varón de 42 años de edad y sin antecedentes personales de interés, que es remitido a nuestra consulta por historia familiar de DAAT. Presenta un déficit grave de AAT (41 mg/dl) siendo detectado el alelo PI*Z en heterocigosis. El estudio molecular del gen SERPINA1 reveló un genotipo Z/Q0cardiff (fig. 1). El paciente no mostraba síntomas respiratorios o de enfermedad hepática. Las pruebas funcionales respiratorias se encontraban dentro de límites normales: FEV1/FVC 0,79; FEV1 4,82 l (109%); FVC 5,60 l (112%); DLCO 109%; KCO 106%. La radiografía de tórax y la analítica general no mostraban datos relevantes.

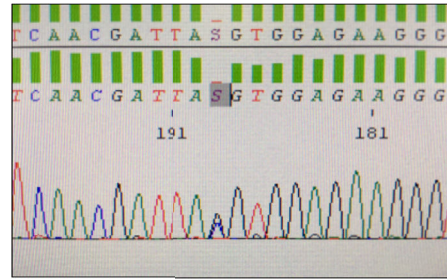
La AAT es una antiproteasa producida principalmente por los hepatocitos, la cual se opone a la actividad de la elastasa de los neutrófilos y cuya concentración plasmática oscila entre 120-200 mg/dl¹. Si bien el alelo deficitario más frecuente y que conduce a niveles de ATT plásticos muy bajos (en torno al 10-15% del nivel normal) es la mutación Z (p.Glu342Lys), en las mutaciones denominadas nulas los niveles de AAT sérica son extremadamente bajos o indetectables³⁻⁹, encontrándose implicados en este desenlace una amplia gama de mecanismos moleculares entre los que se encuentran errores en la síntesis proteica o degradación postraducción^{6,10-12}. Por ello, los genotipos constituidos por alelos nulos en homocigosis o acompañados de otros alelos deficientes del gen SERPINA1 conllevan un riesgo particularmente alto de presentar enfisema pulmonar de inicio muy temprano, incluso antes de lo que podría originarse en el genotipo ZZ¹³.

En lo referente al PI*Q0amersfoort la escasa literatura encontrada apunta a que, tanto las formas heterocigotas como homocigotas, desarrollan EPOC a una temprana edad de forma similar a nuestra paciente, sin describirse afectación hepática alguna^{7,8}. Dicha mutación provoca un codón de parada en la posición 184 de la proteína dando lugar a un déficit grave al asociarse con otras variantes deficitarias como PI*Z. De forma similar a otros alelos nulos, la variante PI*Q0amersfoort no produce afectación hepática al no polimerizarse la proteína a nivel del hígado como ocurre en mutaciones por cambio de aminoácido, en

Caso 1: Z/Q0amersfoort

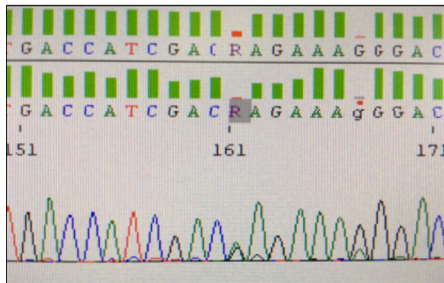


PI*Z c.1096G>A (p.Glu366Lys)

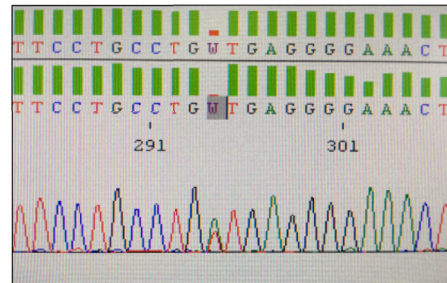


PI*Q0amersfoort c.552C>G (p.Tyr184Ter)

Caso 2: Z/Q0cardiff



PI*Z c.1096G>A (p.Glu366Lys)



PI*Q0cardiff c.839A>T (p.Asp280Val)

Figura 1. Identificación de los alelos nulos PI*Q0amersfoort y PI*Q0cardiff.

donde existen defectos que alteran la estructura y el plegamiento proteico, dando lugar a su acumulación a nivel del retículo endoplasmático de los hepatocitos produciendo finalmente un daño tisular.

En el caso de PI*Q0cardiff se produce la sustitución del aminoácido aspartato por valina en posición 256 de la proteína ATT. Dicha sustitución produce un déficit grave en homocigosis o asociada a otras variantes deficitarias como puede ser PI*Z. Algunos autores defienden que los pacientes Q0cardiff en homocigosis no presentan riesgo alguno de enfisema, aunque podrían tenerlo en el caso de combinarse en heterocigosis con el alelo PI*Z u otros alelos nulos^{9,14}. En lo que respecta a nuestro caso, el paciente se encontraba asintomático. En nuestra opinión, PI*Q0cardiff no puede ser considerado un alelo nulo, ya que no se trata de una mutación que provoque un codón de parada y produzca la degradación proteica completa, mecanismo habitual de los alelos deficitarios Null⁵. Algunos autores definen la variante PI*Q0cardiff como PI*P(lowell), consecuencia de que la variación genética consistente en el cambio de un ácido aspártico por valina⁹ provoca la degradación intracelular de la proteína, lo que conlleva a niveles reducidos de proteína aunque no indetectables¹⁵. Es probable que estos niveles residuales de proteína, junto con los producidos por el alelo PI*Z, hagan que nuestro paciente presente niveles de AAT por encima de los encontrados en pacientes portadores de alelos nulos.

Bibliografía

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:818-900. No authors listed.
2. 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.
3. Lee JH, Brantly M. Molecular mechanisms of alpha1-antitrypsin null alleles. *Respir Med.* 2000;94 Suppl C:57-11.
4. Brantly M, Lee JH, Hildesheim J, Uhm CS, Prakash UB, Staats BA, et al. Alpha-1-antitrypsin gene mutation hot spot associated with the formation of a retained and degraded null variant [corrected; erratum to be published]. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;16:225-31.
5. Salahuddin P. Genetic variants of alpha 1-antitrypsin. *Curr Protein Pept Sci.* 2010;11:101-17.
6. Lara B, Martínez MT, Blanco I, Hernández Moro C, Velasco EA, Ferrarotti I, et al. Severe alpha-1 antitrypsin deficiency in composite heterozygotes inheriting a new splicing mutation Q0Madrid. *Respir Res.* 2014;15:125.
7. Prins J, van der Meijden BB, Kraaijenhagen RJ, Wielders JP. Inherited chronic obstructive pulmonary disease: New selective-sequencing workup for alpha1-antitrypsin deficiency identifies 2 previously unidentified null alleles. *Clin Chem.* 2008;54:101-7.
8. Beletic A, Dudvarski-Ilic A, Milenkovic B, Nagorni-Obradovic L, Ljujic M, Djordjevic V, et al. Is an integrative laboratory algorithm more effective in detecting alpha-1-antitrypsin deficiency in patients with premature chronic obstructive pulmonary disease than AAT concentration based screening approach? *Biochem Med (Zagreb).* 2014;24:293-389.
9. Graham A, Kalsheker NA, Newton CR, Bamforth FJ, Powell J, Markhan AF. Molecular characterization of three alpha-1-antitrypsin deficiency variants: Proteinase inhibitor (Pi) nullcardiff (Asp256Val); Pi Mmalton (Phe51 deletion) and Pi I (Arg39Cys). *Hum Genet.* 1989;84:55-8.
10. Nikiwa T, Takahashi H, Brantly M, Courtney M, Crystal RG. Alpha 1-antitrypsin nullGranite Falls, a nonexpressing alpha 1-antitrypsin gene associated with a frameshift to stop mutation in a coding exon. *J Biol Chem.* 1987;262:11999-2004.
11. 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.
12. Brantly M. Alpha1-antitrypsin: Not just an antiprotease: extending the half-life of a natural anti-inflammatory molecule by conjugation with polyethylene glycol. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27:652-4.
13. Cox DW, Levinson H. Emphysema of early onset associated with a complete deficiency of alpha 1 antitrypsin (null homozygotes). *Am Rev Respir Dis.* 1988;137:371-5.
14. Crystal RG. The alpha-1-antitrypsin gene and its deficiency states. *Trends Genet.* 1989;5:411-7.
15. Holmes MD, Brantly ML, Crystal RG. Molecular analysis of the heterogeneity among the P-family of alpha-1-antitrypsin alleles. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:1185-92.

Juan Marco Figueira Gonçalves^{a,*},
Francisco Martínez Bugallo^b, Ignacio García-Talavera^a
y Jesús Rodríguez González^a

^a Servicio de Neumología y Cirugía Torácica, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^b Unidad de Genética, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanmarcofigueira@gmail.com
(J.M. Figueira Gonçalves).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.05.012>

0300-2896/

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

Diagnóstico radiológico en el *shrinking lung syndrome* en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Utilidad de la ecografía diafragmática



The Utility Of Diaphragmatic Ultrasound In The Radiological Diagnosis Of Systemic Lupus Erythematous Patients With Shrinking Lung Syndrome

Estimado Director:

Le presentamos el caso de una mujer de 30 años, natural de Bolivia, sin factores de riesgo cardiovascular, ni hábitos tóxicos, diagnosticada en diciembre de 2012 de lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome de Sjögren. Seguía tratamiento con metotrexate, prednisona e hidroxycloquina.

La paciente acudió a consulta de enfermedades sistémicas en noviembre de 2015 por presentar disnea de esfuerzo moderada acompañada de ortopnea sin clínica infecciosa asociada, destacando a la exploración, taquipnea y taquicardia sin tolerancia al decúbito. Se decidió ingreso hospitalario para estudio y tratamiento.

Las pruebas complementarias realizadas arrojaron los siguientes resultados:

- Analíticamente destacó anemia con leucopenia y leve trombocitosis sin otras alteraciones.
- Las pruebas de función respiratoria mostraron un patrón restrictivo y las presiones musculares inspiratoria y espiratoria máximas fueron bajas, sobre todo la inspiratoria máxima que fue del 18,4% del valor teórico.
- Las pruebas para descartar enfermedad cardíaca fueron normales, tanto el electrocardiograma, como la ecocardiografía, así como los valores analíticos del pro-BNP y las enzimas de daño miocárdico.

En cuanto a las pruebas radiológicas, se realizaron:

1. Radiografía de tórax que mostró elevación de ambos diafragmas sin otras alteraciones significativas.
2. Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) torácica en la que se observaron atelectasias laminares en lóbulo medio y en lóbulo inferior derecho.

3. Angio-TC de arterias pulmonares sin evidencia de tromboembolismo pulmonar agudo o crónico.
4. Ecografía torácica y diafragmática inicial que mostró poca amplitud diafragmática tanto en reposo como en respiración profunda y *sniffing* voluntario, disminución del tiempo inspiratorio y del ciclo diafragmático, así como una velocidad de contracción diafragmática aumentada. En la tabla adjunta figuran dichos parámetros al ingreso y en el control realizado a los 3 meses del alta (tabla 1).

Con todos estos resultados se llegó al diagnóstico de síndrome de pulmón encogido en paciente con LES y síndrome de Sjögren asociado y se inició tratamiento con teofilina, salbutamol y altas dosis de prednisona, observando buena evolución clínica y ecográfica de la paciente, siendo dada de alta tras 15 días de ingreso hospitalario.

La afectación pulmonar en LES es muy frecuente llegando hasta un 60-80% de los casos¹⁻³, presentándose con frecuencia en forma de pleuritis con o sin derrame pleural, neumonía, fibrosis intersticial, neumonitis lúpica aguda o hipertensión pulmonar⁴.

Una forma más rara y menos frecuente de afectación pulmonar en el LES es el síndrome de pulmón encogido o *shrinking lung syndrome* (SLS), del que actualmente se han recogido en la literatura menos de 100 casos y se estima una prevalencia en pacientes con lupus inferior al 1%⁵ aunque cada vez son más los autores que piensan que esta entidad está infradiagnosticada cuando se trata de casos leves⁶. La primera referencia a este síndrome lo hicieron Hoffbrand y Beck⁷ en 1965, que estudiaron a 24 pacientes con lupus, 8 de los cuales desarrollaron un cuadro de disnea inexplicable y observaron que todos tenían volúmenes pulmonares progresivamente bajos y patrón ventilatorio restrictivo en la espirometría, asociado a disminución del pulmón ventilado en la radiografía de tórax, lo que llevó a los autores a proponer el término de «síndrome del pulmón encogido».

Este síndrome suele diagnosticarse a los 4 años de inicio del LES⁵, aunque se han publicado casos en los que el SLS ha sido la primera manifestación respiratoria de la enfermedad⁸⁻¹⁰.

La tríada en el SLS es la elevación de hemidiafragmas, disnea con parénquima pulmonar normal y patrón restrictivo en espirometría.

Tabla 1

Valores medidos por ecografía torácica y diafragmática en nuestra paciente antes y después del tratamiento

Ecografía en modo M		Normal	Pre-tratamiento	Post-tratamiento
Desplazamiento diafragmático (cm)	Reposo	1,6 ± 0,3	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,2
	Respiración profunda	5,7 ± 1,0	1,4 ± 0,5	2,5 ± 0,6
	<i>Sniffing</i> voluntario	2,6 ± 0,5	0,6 ± 0,2	1,1 ± 0,4
Velocidad de contracción diafragmática (cm/s)		1,3 ± 0,4	4,0 ± 0,5	2,3 ± 0,4
Tiempo inspiratorio (s)		1,6 ± 0,5	0,4 ± 0,2	1,1 ± 0,3
Duración del ciclo diafragmático (s)		4,5 ± 1,1	1,6 ± 0,8	3,0 ± 1,0