

La prevalencia de tumores renales en estos pacientes varía según los estudios de un 6,5 a un 34%⁷, con una predilección por el sexo masculino y una edad de presentación comprendida entre los 20-55 años¹³. Las lesiones renales suelen ser bilaterales y multifocales, con unos determinados tipos histológicos entre los que se incluirían 5: formas híbridas de oncocitoma y carcinoma cromóforo (50%) o formas puras de carcinoma cromóforo (34%), oncocítico (5%), de células claras (3%) o papilar (2%)^{7,14}.

Referente a la asociación, por parte de algunos autores, del SBHD y el cáncer de colon, no se ha descrito una indicación específica de colonoscopia en estos pacientes, siendo la recomendación la misma que para la población general¹⁵.

En conclusión, ante la presencia de un paciente con múltiples neumotórax de repetición con una TAC que revela quistes pulmonares bilaterales, cabe plantear una exploración dermatológica en busca de lesiones cutáneas accesibles a biopsia y un estudio genético. Este diagnóstico justifica el estudio abdominal y el seguimiento de estos pacientes para detectar y tratar precozmente posibles tumores renales.

Bibliografía

- Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol*. 1977;113:1764-7.
- Gupta N, Sunwoo BY, Kotloff RM. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Clin Chest Med*. 2016;37:475-86.
- Dal Sasso AA, Belém LC, Zanetti G, Souza CA, Escuissato DL, Irion KL, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. *Respir Med*. 2015;109:289-96.
- Kumasak T, Hayashi T, Mitani K, Katoka H, Kikkawa M, Tobino K, et al. Characterization of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: Histopathological and morphometric analysis of 229 pulmonary cysts from 50 unrelated patients. *Histopathology*. 2014;65:100-10.
- Burkett A, Coffey N, Tomiak E, Voduc N. Recurrent spontaneous pneumothoraces and bullous emphysema. A novel mutation causing Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Respir Med Case Rep*. 2016;19:106-8.
- López V, Jordá E, Monteagudo C. Actualización en el síndrome Birt-Hogg-Dubé. *Actas Dermosifilogr*. 2012;103:198-206.
- Toro JR, Wei MH, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: A new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet*. 2008;45:321-31.
- Toro JR, Pautler S, Stewart L, Glenn G, Weinreich M, Toure O, et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1044-53.
- Johannesma PC, Reinhard R, Kon Y, Sriram JD, Smit HJ, van Moorselaar RJ, et al. Prevalence of Birt-Hogg-Dubé syndrome in patients with apparently primary spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J*. 2015;45:1191-4.
- Kennedy JC, Khabibullin D, Henske EP. Mechanisms of pulmonary cyst pathogenesis in Birt-Hogg-Dubé syndrome: The stretch hypothesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;52:47-52.
- Sasso AAD, Zanetti G, Souza CA, Escuissato DL, Irion KL, Guimarães MD, et al. High resolution computed tomography of the chest in the evaluation of patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Rev Port Pneumol*. 2017;23:162-4.
- Gorospe L, Ayala-Carbonero AM, Fernández-Méndez MA. Diagnóstico retrospectivo de síndrome de Birt-Hogg-Dubé en un varón de 74 años: importancia de la imagen. *Rev Clin Esp*. 2016;216:286-7.
- Zbar B, Alvord G, Glenn G, Turner M, Pavlovich C, Schmidt L, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:393-400.
- Kuroda N, Furuya M, Nagashima Y, Gotohda H, Kawakami F, Moritani S, et al. Review of renal tumors associated with Birt-Hogg-Dubé syndrome with focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol*. 2014;65:93-9.
- Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: Diagnosis and management. *Lancet Oncol*. 2009;10:1199-206.

Juan J. Fibla Alfara^{a,*}, Laureano Molins López-Rodó^{a,b}, Jorge Hernández Ferrández^a y Angela Guirao Montes^b

^a Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España

^b Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Clínic, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanjoalfila@gmail.com (J.J. Fibla Alfara).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.11.017>
0300-2896/

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

Enfisema pulmonar severo en un paciente joven con una vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilo tipo proteinasa-3 (ANCA-PR3)



Severe pulmonary emphysema in a young patient with vasculitis associated with proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (PR3-ANCA)

Estimado Director:

La afectación pulmonar es frecuente en las vasculitis asociadas a ANCA (VAA), sin embargo, la asociación con un enfisema pulmonar es poco frecuente (13% casos)^{1,2}.

Presentamos el caso de un varón de 32 años, fumador de 13 paquetes/año, sin exposición a otros tóxicos ni antecedentes familiares ni patológicos de interés, que fue diagnosticado de una vasculitis C-ANCA anti-proteinasa 3 (PR3) y un enfisema pulmonar severo. El paciente en el momento del diagnóstico presentó síntomas constitucionales, artralgias, isquemia digital en la mano y afectación renal, expresada como proteinuria no nefrótica y microhematuria con un filtrado glomerular normal. En la analítica destacó una hemoglobina de 12,2 g/dl y un aumento de la VSG y proteína C reactiva. En el estudio inmunológico los C-ANCA fueron positivos, con un título de anti-PR3 de 79 U/ml

(valor normal <2 U/ml) y anti-MPO: 0 U/ml. El resto de estudios, que incluyeron los anticuerpos anti-membrana basal glomerular, ANA, complemento, inmunoglobulinas, crioglobulinas, anticuerpos antifosfolípidos, proteinograma y serologías de hepatitis B, C, VIH fueron normales o negativos. El Mantoux y quantiferón resultaron negativos. En la biopsia renal presentó una glomerulonefritis proliferativa extracapilar con formación de semilunas en un 46% de los glomérulos y paucimune (fig. 1 A). En la TC otorrinolaringológica no se destacaron alteraciones significativas, y en la torácica 3 nódulos en el pulmón derecho inferiores a 5 mm, y un severo enfisema mixto centrilobulillar bilateral difuso con áreas de afectación paraseptal y bullas subpleurales de predominio en los lóbulos superiores (figs. 1 B-F). En el esputo no se encontraron hemosiderofagos. En las pruebas funcionales respiratorias destacaron DLCO: 68%, KCO: 66%, FEF 25-75%: 58%, FEV1: 80% y FEV1/FVC: 69%. Se trató con glucocorticoides a una dosis inicial de 1 mg/kg/día vía oral en pauta descendente y ciclofosfamida intravenosa, según la pauta CYCLOPS³. El paciente abandonó el hábito tabáquico e inició tratamiento con broncodilatadores. Se determinaron en 2 ocasiones los niveles de alfa-1-antitripsina (AAT), que resultaron normales (140 y 145 mg/dl, respectivamente) y, además, se determinaron cualitativamente mediante PCR-ARMS los alelos P1*S y P1*Z del gen de la AAT, sin detectarse ninguno en el paciente.

A los 6 meses, tras finalizar el tratamiento de inducción, el paciente estaba en remisión clínica, e inició el tratamiento con

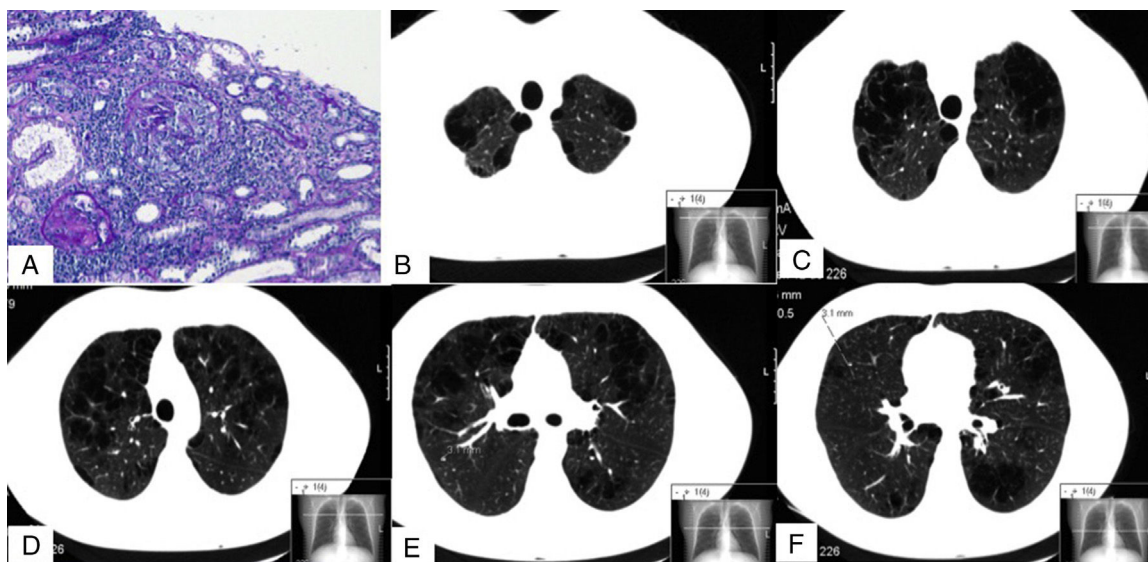


Figura 1. Imágenes de la biopsia renal (A) y de la TC pulmonar (B-F). En A se muestran 2 glomerulos con proliferación extracapilar o semilunas (ácido peryódico de Schiff). B, C, D, E y F son diferentes cortes de la TC pulmonar en los que se aprecia un enfisema mixto centrilobulillar bilateral, con zonas de afectación paraseptal y bullas subpleurales de predominio en lóbulos superiores. En F se puede observar uno de los nódulos de 3,1 mm (línea discontinua).

azatioprina. Desde el punto de vista respiratorio tuvo varias infecciones que se controlaron con antibióticos orales. En la TC torácica de control no existieron cambios significativos, incluyendo los 3 nódulos antes descritos. En las pruebas respiratorias realizadas entonces destacaban DLCO: 46%, KCO: 60%, FEF 25-75%: 65%, FEV1: 78% y FEV1/FVC: 76%.

En las VAA están descritos algunos casos de enfisema pulmonar, asociados o no al déficit de AAT (DAAT)^{1,2}. Nuestro paciente presentó una causa clara del enfisema pulmonar, el tabaco⁴. En general, la dosis de tabaco y la severidad de la enfermedad pulmonar suelen estar relacionadas. Se estima que, en ausencia de otros factores genéticos y/o ambientales, con una exposición inferior a 10-15 paquetes/año es poco probable que se desarrolle enfermedad pulmonar, siendo el único factor claramente asociado a la misma una dosis superior a 40 paquetes/año^{4,5}. En nuestro caso, por la severidad del enfisema, la edad del paciente y la exposición tabáquica inferior a los límites anteriormente citados, excluimos otras posibles causas del mismo (como otros tóxicos y, especialmente, el DAAT, así como la presencia de un alelo deficitario de su gen). Sin embargo, no podemos excluir la contribución de la VAA al enfisema pulmonar que, además, podría explicar el empeoramiento del KCO, a pesar del abandono del hábito tabáquico. El vínculo patogénico entre ambos no está bien establecido. En nuestro caso no existió evidencia clínica de una hemorragia alveolar difusa previa para considerar dicho enfisema como una secuela de la misma. La AAT es una inhibidora de las serinproteasas, como la elastasa y PR3, que se encuentran en los gránulos primarios de los neutrófilos y que tienen una potente capacidad destructiva tisular⁶. El tabaco produce en el pulmón un incremento de las metaloproteinasas y elastasas, liberadas por los macrófagos y los neutrófilos alveolares, respectivamente, así como una inhibición funcional de la AAT^{7,8}. En las vasculitis los ANCA provocan la degranulación de los neutrófilos con la consiguiente liberación de las proteasas de sus gránulos primarios (PR3 y elastasas) (estallido respiratorio), y por otra parte, interfieren en la formación de complejos PR3-AAT impidiendo la neutralización de dichas

proteasas⁹⁻¹². Por lo tanto, es posible que, en pacientes con VAA y fumadores se produzca en el líquido extracelular un mayor desequilibrio entre la actividad proteasa y antiproteasa, resultado en un mayor incremento de la destrucción de la elastina, una proteína de matriz esencial en mantener la integridad estructural de los pulmones, y así contribuir a la severidad del enfisema pulmonar. Sin embargo, sigue sin establecerse, de una forma definitiva, la interacción *in vivo* entre la PR3, la AAT y los ANCAs. Finalmente, los nódulos pulmonares, sin bien podrían estar en el contexto de la propia vasculitis ANCA-PR3, se interpretaron como inespecíficos porque persistieron sin cambios a pesar de la remisión de la misma.

En resumen, el enfisema pulmonar puede coexistir con una vasculitis asociada a ANCA, sin que se pueda excluir la contribución patogénica de la misma, además de otros factores claramente descritos, como el tabaco y el DAAT.

Bibliografía

- Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, Smith R, Jones RB, Nakagomi D, et al. Pulmonary involvement in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: The influence of ANCA subtype. *J Rheumatol*. 2017;44:1458-67.
- Gadre SK, Stoller JK, Mehta AC. Granulomatosis with polyangiitis and associated pulmonary emphysema: Breathtaking vasculitis. *Lung India*. 2015;32:367-9.
- De Groot K, Herper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al., EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:670-80.
- Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011;155:179-91.
- Simel D, Rennie D. The rational clinical examination: Evidence-based clinical diagnosis. New York: McGraw Hill (Ed); 2008.
- Alpha-1-antitrypsin deficiency. [consultado 2 Ene 2018]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/613490>
- Churg A, Zay K, Shay S, Xie C, Shapiro SD, Hendricks R, et al. Acute cigarette smoke-induced connective tissue breakdown requires both neutrophils and macrophage metalloelastase in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;27:368-74.

8. Kheradmand F, Shan M, Xu C, Corry DB. Autoimmunity in chronic obstructive pulmonary disease: Clinical and experimental evidence. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8:285–92.
9. Esnault VL, Audrain MA, Sesboüé R. Alpha-1-antitrypsin phenotyping in ANCA-associated diseases: One of several arguments for protease/antiprotease imbalance in systemic vasculitis. *Exp Clin Immunogenet.* 1997;14:206–13.
10. Esnault VL, Testa A, Audrain M, Rogé C, Hamidou M, Barrier JH, et al. Alpha 1-antitrypsin genetic polymorphism in ANCA-positive systemic vasculitis. *Kidney Int.* 1993;43:1329–32.
11. Wilde B, van Paassen P, Witzke O, Tervaert JW. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2011;79:599–612.
12. Flint J, Morgan MD, Savage CO. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36:463–77.

Salomé Muray Cases*, Concepción Alcázar Fajardo y Juan B. Cabezuelo Romero

Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: salomuray@gmail.com (S. Muray Cases).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.12.002>

0300-2896/

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

Insuficiencia respiratoria aguda secundaria a gota tofécea crónica con afectación laríngea y bronquial: una complicación excepcional



Acute Respiratory Failure Due to Chronic Tophaceous Gout With Laryngeal and Bronchial Involvement: An Unusual Complication

Estimado Director:

La hiperuricemia mantenida (>7 mg/dl) puede conducir, en su forma de gota tofécea crónica (GTC) a la formación de granulomas (tofós) alrededor de los cristales de urato, de gran capacidad erosiva¹. Raramente la GTC produce afectación laríngea, provocando obstrucción de vía aérea superior (VAS), insuficiencia respiratoria aguda (IRA)² e incluso puede afectar al árbol traqueobronquial³. Presentamos el caso de un paciente con GTC que comenzó con IRA tras un ataque agudo de gota laríngea, que precisó traqueostomía y, además, presentó tofos en el bronquio principal izquierdo (BPI), aunque finalmente desarrolló un carcinoma epidermoide en el bronquio del lóbulo superior izquierdo (BLSI). En

nuestro conocimiento es el primer caso descrito en la literatura con ambas lesiones.

Varón de 51 años, fumador de 60 paq/año, con criterios clínicos de bronquitis crónica, obesidad, hiperuricemia sintomática tratada con alopurinol 300 mg al día, aunque con cumplimiento irregular, hipertensión arterial y síndrome metabólico. Un año antes acudió a urgencias en repetidas ocasiones afecto de crisis de disnea hasta ser de reposo, atribuidas a exacerbación de la EPOC, que fueron tratadas mediante broncodilatadores y esteroides, y fue remitido a su domicilio con tratamiento sintomático. Cuatro meses más tarde acude nuevamente a urgencias afecto de una grave crisis de disnea. En la exploración se apreciaba aumento de trabajo respiratorio, cianosis central y periférica, estridor y en la gasometría: PaO₂ 55 mm Hg, PaCO₂ 60 mm Hg, pH 7,20 y HCO₃ 22 mmol. La Rx de tórax mostró una ligera cardiomegalia sin otros hallazgos. A la exploración cutánea se apreciaban múltiples tofos gigantes en los codos, las rodillas, las manos, con deformidades articulares, tofos palpebrales y en la pared abdominal, las piernas y los brazos (A y B). Fue valorado por neumología en el servicio de urgencias, que ante la sospecha de estenosis de la VAS solicitó evaluación urgente por ORL. La fibrola-

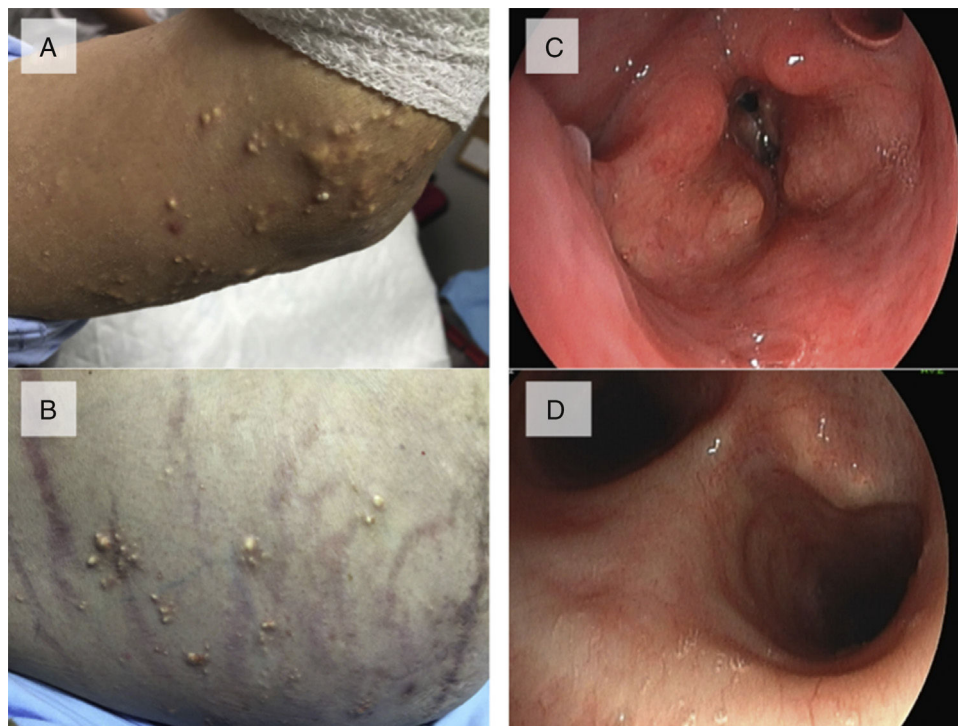


Figura 1. A y B. Tofos gotosos en la articulación del codo y en la pared abdominal. C. Broncoscopia: parálisis de cuerdas vocales en aducción con depósito toféceo sobre aritenoides. D. Broncoscopia: depósitos de gota tofécea submucosos en el bronquio principal izquierdo.