

9. Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Magnan M, L'archevêque J, Suarhana E, et al. Long-term outcomes in a prospective cohort of apprentices exposed to high-molecular-weight agents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:871–9, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200707-9910C>.
10. Muñoz X, Viladrich M, Manso L, del Pozo V, Quirce S, Cruz MJ, et al. Evolution of occupational asthma: Does cessation of exposure really improve prognosis? *Respir Med*. 2014;108:1363–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.08.001>.
11. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, et al. ERS Task force on the management of work-related asthma guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J*. 2012;39:529–45, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00096111>.
12. Choudat D, Villette C, Dessanges JF, Combalot MF, Fabries JF, Lockhart A, et al. Occupational asthma caused by buckwheat flour. *Rev Mal Respir*. 1997;14:319–21. PMID: 9411616.
13. Park HS, Nahm DH. Buckwheat flour hypersensitivity: an occupational asthma in a noodle maker. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:423–7. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1996.tb00558.x.
14. Valdivieso R, Moneo I, Pola J, Muñoz T, Zapata C, Hinojosa M, et al. Occupational asthma and contact urticaria caused by buckwheat flour. *Ann Allergy*. 1989;63:149–52. PMID: 2475041.
15. Heffler E, Pizzimentis, Badiu I, Guida G, Rolla G. Buckwheat Allergy: An emerging clinical problem in Europe. *J Allergy Ther*. 2014;5:168, <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6121.1000168>.

Silvia Pascual Erquicia^{a,*}, Marta Bernaola Abraira^b, Sandra Dorado Arenas^a, Isabel Urrutia Landa^a, Itziar Arrizubieta Basterrechea^a, Olaia Bronte Moreno^a, Ane Uranga Echeverría^a, Txomin Zabala Hernández^a, Amaia Artaraz Ereño^a y Lucía Jimeno Nogales^c

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Galdakao, Vizcaya, España

^b Servicio de Alergología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

^c Departamento de I + D ALK, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: SILVIA.PASCUALERQUICIA@osakidetza.eus (S. Pascual Erquicia).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.02.001>

0300-2896/ © 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Manifestación pulmonar de una enfermedad hereditaria de expresión fundamentalmente mucocutánea



Pulmonary Manifestation of a Primarily Mucocutaneous Hereditary Disease

Estimado Director:

La disqueratosis congénita o síndrome de Zinsser Cole-Engman es una rara enfermedad hereditaria con afectación multisistémica. Al menos 12 genes relacionados con el mantenimiento de los telómeros han sido implicados en la patogénesis de la enfermedad.

En cuanto a la clínica, la distrofia ungueal, la pigmentación reticular y la leucoplasia oral son las más manifestaciones más comunes en esta enfermedad. La fibrosis pulmonar, aunque tan solo afecta al 20% de los pacientes, representa la causa de mayor morbimortalidad¹.

Presentamos el caso de un paciente varón de 49 años, remitido a consulta externa de Neumología por tos seca de 6 meses de evolución. Tenía rinoconjuntivitis estacional y alergia al polvo y trabajaba en una empresa de transporte en contacto frecuente con el humo de los camiones. Estaba diagnosticado de disqueratosis congénita ligada al cromosoma X desde el año 2000 por Dermatología, con clínica de distrofia ungueal, pigmentación reticular y leucoplasia oral (Figura A). Además, estaba en seguimiento en Hematología por anemia aplásica. El cariotipo en sangre periférica y en médula ósea fue compatible con la normalidad. Como antecedentes familiares, tan solo un primo materno había sido diagnosticado de disqueratosis congénita. Sus padres habían fallecido y sus hermanos también cuando eran jóvenes, sin causa conocida.

En la auscultación pulmonar destacaban crepitantes bibasales tipo velcro y la saturación basal de oxígeno por pulsioximetría era de 98%. La radiografía de tórax mostraba afectación reticular de predominio en ambos lóbulos superiores y la analítica de sangre no presentaba ninguna alteración, incluido el estudio de autoinmunidad.

El paciente presentó datos de restricción moderada y disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en las pruebas de función respiratoria (FEV₁ 71%; FVC 71%; FEV₁/FVC 60%; TLC 66%; DLCO 62%). Además, en la prueba de la marcha de 6 minutos, presentó desaturación significativa, recorrió una distancia inferior a su teórica y presentó disnea moderada al final de la prueba.

Se amplió el estudio con la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), la cual mostraba afectación parenquimatosa difusa, con una mayor reducción de volumen en el hemitórax izquierdo y opacidades reticulares con bronquiectasias y bronquiolectasias de tracción en ambos lóbulos superiores y llingula, lo cual era compatible con enfermedad fibrosante (figura).

Se realizó también una broncoscopia con aspirado y lavado broncoalveolar con resultados citológicos y microbiológicos negativos. Dados los hallazgos, se inició tratamiento antifibrótico con nintedanib, con buena tolerancia.

Se solicitó un análisis de telómeros al Servicio de Detección de Telomeropatías (Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC). El estudio demostró que la longitud telomérica del paciente estaba por debajo del percentil 10% respecto a la población sana de su misma edad. En la secuenciación de los exones del gen *DKC1*, asociado a X-DC, se encontró la variante patogénica (NM.001363.4) c.203A>G; p.H68R en el exón 4 del gen *DKC1* en homocigosis. No fue posible el estudio genético familiar, dado que sus hermanos y padres habían fallecido.

Se estableció así el diagnóstico de enfermedad fibrosante con afectación leve-moderada (GAP 3, estadio I), asociada a disqueratosis congénita con afectación hematológica y cutánea con acortamiento de telómeros.

En los últimos 3 meses, el paciente presentó progresión desde el punto de vista funcional (FVC 57% y DLCO 26%) y radiológico en la TCAR. En esta última se observaban signos de panalización, con múltiples quistes de predominio en lóbulos superiores y en pulmón izquierdo, además de un aumento de calibre de la arteria pulmonar como signo de hipertensión pulmonar.

Dada la rápida evolución, con mala respuesta al tratamiento, se remitió a 3 centros de referencia para valoración de trasplante pulmonar. En todos fue rechazado por alto riesgo, dada la escasa experiencia en este tipo de pacientes, así como el mal pronóstico y la morbilidad asociada postrasplante. Se intensificaron los cuidados paliativos, especialmente por disnea incapacitante. En junio del 2019, el paciente falleció por insuficiencia respiratoria.

La verdadera prevalencia de la disqueratosis congénita es desconocida. Se ha estimado que afecta aproximadamente a 1/1.000.000 personas de la población. Se han encontrado variantes genéticas con diferente grado de penetrancia y severidad y con tres tipos de herencia genética: autosómica recesiva, ligada al cromosoma X y autosómica dominante².

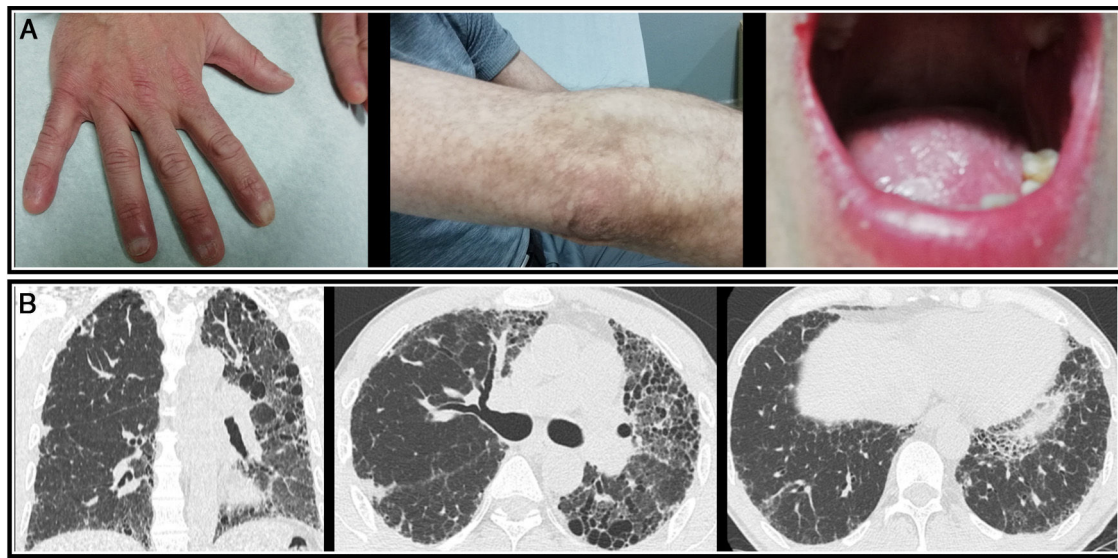


Figura 1. A. Manifestaciones mucocutáneas: distrofia ungueal, pigmentación reticular y leucoplasia oral. B Tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR).

Hasta ahora, *CTC1*, *ACD*, *NHP2*, *DKC1*, *PARN*, *NOP10*, *TERC*, *RTEL1*, *TINF2*, *TERT* y *WRAP53* son los genes que se han identificado con la disqueratosis congénita y con el acortamiento telomérico. El gen de la diskarina pseudouridina sintetasa 1 (*DKC1*) es el más común (30%) y se hereda ligado al cromosoma X; de él se han descrito cerca de 40 variantes patogénicas; sin embargo, hasta en un 20-30% de los casos no se llegan a identificar³.

Como se evidencia en el caso clínico que presentamos, a pesar de que las manifestaciones mucocutáneas son las más frecuentes, la fibrosis pulmonar constituye una de las manifestaciones más graves¹. Afecta aproximadamente a 1 de cada 5 individuos con disqueratosis congénita⁴. Suele diagnosticarse en individuos de 20 a 40 años con motivo de estudio por síntomas respiratorios o por una infección respiratoria⁵. En algunos casos se desarrolla tras el trasplante de médula ósea. En otros es de causa no conocida.

La combinación de fibrosis pulmonar e insuficiencia de médula ósea es un potente predictor de alteración telomérica⁶. El acortamiento telomérico se describe hasta en el 25% de los casos de fibrosis pulmonar idiopática y en más del 50% de las formas familiares y contribuye al incremento de la apoptosis epitelial.

La media de supervivencia de los pacientes que asocian fibrosis pulmonar idiopática es inferior a 3 años desde el diagnóstico⁷. Sin embargo, la principal causa de muerte de estos pacientes son las complicaciones derivadas de la insuficiencia de la médula ósea (60-70%).

El único tratamiento que ha demostrado alargar la supervivencia en estos pacientes es el trasplante pulmonar⁸. Sin embargo, cuando asocian acortamiento telomérico, presentan peor pronóstico y más morbilidad postrasplante que en los casos de fibrosis pulmonar idiopática no familiar⁹⁻¹¹. La experiencia es escasa, pero existen casos en la literatura con buena evolución y algunos autores lo consideran como un tratamiento factible en estos pacientes^{2,12}.

Dada la rápida evolución de esta enfermedad, resulta de gran importancia el *screening* del acortamiento telomérico como herramienta para remitir al paciente al trasplante pulmonar de forma preferente¹³.

Bibliografía

1. Ballew BJ, Savage SA. Updates on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Expert Rev Hematol*. 2013;6:327-37.

2. Giri N, Lee R, Faro A, Huddleston CB, White FV, Alte B, et al. Lung transplantation for pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenita: Case report and systematic literature review. *BMC Blood Disord*. 2011;11:3.
3. Savage SA. *Dyskeratosis congenita*. Seattle: University of Washington; 1993.
4. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood*. 2009;113:6549.
5. Utz JP, Ryu JH, Myers JL, Michels VV. Usual interstitial pneumonia complicating dyskeratosis congenita. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:817-21.
6. Calado RT. Telomeres in lung diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;125:173.
7. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:810-6.
8. Richeldi L, Collard HR, du Bois RM, Jenkins G, Kolb M, Maher TM, et al. Mapping the future for pulmonary fibrosis: Report from the 17th International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis. *Eur Respir J*. 2013;42:230-8.
9. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur Respir J*. 2016;48:1710-20.
10. Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, Noth I, Devine MS, Glazer CS, et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: An observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med*. 2014;2:57-65.
11. Tokman S, Singer JP, Devine MS, Westall GP, Aubert JD, Tamm M, et al. Clinical outcomes of lung transplant recipients with telomerase mutations. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1318-24.
12. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, Snyder LD, Riise GC, Wagner CL, et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2014;44:178-87.
13. Courtwright AM, El-Chemaly S. Telomeres in interstitial lung disease: The short and the long of it. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16:175-81.

Virginia Guevara Velázquez^{a,*}, José María González Ruiz^a, Elena García Arias-Salgado^b, Rosa Cordovilla Pérez^a, Miguel Iglesias Heras^a, Miguel Ángel Hernández Mezquita^a y Marco López Zubizarreta^c

^a Servicio de Neumología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^b Advanced Medical Projects, CSIC-UAM, Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vgueva91@gmail.com (V. Guevara Velázquez).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.02.007>

0300-2896/ © 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.