**UN CASO RARO DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL FAMILIAR**

Virginia Guevara Velázquez1, Milagros T. Rosales De Dios1, José María González Ruiz1, Jair José Rauseo López1, María Rocío Bartol Sánchez1, Elena García Arias-Salgado2.

1. Servicio de Neumología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. 2. Advanced Medical Projects. CSIC-UAM.

Varón de 49 años, remitido a consulta externa de Neumología por tos no productiva de 6 meses de evolución sin otra clínica respiratoria asociada. Como antecedentes personales, está diagnosticado de disqueratosis congénita (DC) ligada al cromosoma X en el año 2000 por Dermatología, con clínica de distrofia ungueal, pigmentación reticular y leucoplasia oral (Figura 1). Además, está en seguimiento en Hematología por anemia aplásica. El cariotipo en sangre periférica y en médula ósea es compatible con la normalidad. Tiene rinoconjuntivitis estacional y es alérgico al polvo. El paciente trabaja en una empresa de transporte en contacto con el humo de los camiones. No refiere contactos con otros agentes tóxicos inhalantes. No tiene ni ha tenido hábitos tóxicos. Vive solo en domicilio y tiene un gato. Como antecedentes familiares, tan sólo un primo ha sido diagnosticado de DC.

A la exploración física, el paciente está eupneico y la saturación basal de oxígeno es de 98%. A la auscultación cardiopulmonar, destacan crepitantes bibasales tipo velcro.

La radiografía de tórax muestra afectación reticular de predominio en ambos lóbulos superiores con pérdida de volumen de hemitórax izquierdo. Analíticamente, no presenta ninguna alteración, incluida toda la batería de autoinmunidad.

Se solicitan pruebas de función respiratoria, donde se evidencia restricción moderada con DLCO reducida (FEV1 71%, FVC 71%, FEV1/FVC 60%, TLC 66%, DLCO 62%). Al realizar el test de la marcha de 6 minutos, el paciente presenta desaturación significativa, recorre una distancia inferior a su teórica y presenta disnea moderada al final de la prueba.

Se realiza una Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución (TACAR), donde se observa afectación parenquimatosa difusa con una mayor reducción de volumen en el hemitórax izquierdo. Opacidades reticulares con bronquiectasias y bronquiolectasias de tracción de localización subpleural con extensión peribroncovascular en los segmentos anteriores de ambos lóbulos superiores y língula. Los hallazgos son compatibles con probable Neumonia Intersticial Usual (NIU) (Figura 2).

Se realiza aspirado y lavado broncoalveolar con resultado negativo para bacterias, micobacterias y hongos.

Se realiza TAC abdominal y ecocardio que no muestra alteraciones.

Se inicia tratamiento antifibrótico con Nintedanib con buena tolerancia.

Se solicita estudio de telómeros a Advanced Medical Projects (Madrid) que muestra un percentil inferior al 10%.

Se realiza la secuenciación de los exones del gen DKC1, asociado a X-DC. En este análisis genético se ha encontrado la variante patogénica (NM\_001363.4) c.203A>G; p.H86R en el exón 4 del gen DKC1en homocigosis.

Se trata de una neumopatia intersticial usual con afectación leve-moderada (GAP 3, estadio I), asociada a disqueratosis congénita con afectación hematológica y cutánea con acortamiento de telómeros.

En los últimos tres meses, el paciente presenta progresión funcional (FVC 57% y DLCO 26%) y radiológico en TACAR (signos de panalización con múltiples quistes de predominio en lóbulos superiores y en pulmón izquierdo. Engrosamiento nodular irregular subpleural, en segmento posterior del lóbulo superior derecho y aumento de calibre de la arteria pulmonar sugerente de hipertensión pulmonar) (Figura 3).

Esta rápida y pésima evolución, empeora la respuesta terapéutica, por lo que actualmente, está pendiente de valoración por la Unidad de trasplante pulmonar de referencia.

**DISCUSIÓN**

La DC, también conocida como el Síndrome de Zinsser Cole-Engman, es una rara enfermedad hereditaria con afectación multisistémica. Al menos 12 genes han sido implicados en la patogénesis de la enfermedad; el gen de la dyskerina pseudouridina sintetasa 1 (DKC1) es el más común (30%)1.

Este gen es responsable de la biogénesis del ribosoma y del mantenimiento de los telómeros. Lo cual resulta en un acortamiento aberrante de los mismos, muerte celular progresiva e inestabilidad cromosómica.

Se han encontrado tres variantes genéticas con diferente grado de penetrancia y severidad: autosómica recesiva, ligada al cromosoma X y autosómica dominante2.

Hasta en un 50% no se llegan a identificar las variantes patogénicas del gen DKC1.

La verdadera prevalencia de la enfermedad es desconocida. Se ha estimado que afecta aproximadamente a 1/1000000 de la población.

En cuanto a la clínica, las manifestaciones mucocutáneas, con la triada clásica que presenta nuestro paciente, son las más comunes en esta enfermedad. Sin embargo, la insuficiencia de médula ósea y la fibrosis pulmonar, aunque son menos frecuentes, 86% y 20% respectivamente, causan mayor morbimortalidad3. La incidencia de cáncer en estos pacientes se sitúa en torno al 20-30% a la edad de 50 años. El más frecuente es el de cabeza y cuello.

La fibrosis pulmonar afecta aproximadamente a 1 de cada 5 individuos con DC4. Suele aparecer en individuos por encima de 30 años. En algunos casos, se desarrolla postrasplante de médula ósea. En otros, es idiopática.

La combinación de fibrosis pulmonar e insuficiencia de médula ósea es un potente predictor de alteración telomérica5. El acortamiento telomérico se describe hasta en el 25% de los casos de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y en más del 50% de las formas familiares (FPF), y contribuye al incremento de apoptosis epitelial.

La media de supervivencia de los pacientes que asocian FPI es inferior a 3 años desde el diagnóstico. 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 pulmonar6. Sin embargo, cuando asocian acortamiento telomérico, presentan peor pronóstico y más morbilidad postrasplante que en los casos de FPI no familiar7,8,9. La experiencia es escasa, pero existen casos en la literatura con buena evolución y algunos autores lo consideran como un tratamiento factible en estos pacientes2,10.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Nelson ND, Bertuch AA. Dyskeratosis congenita as a disorder of telomere maintenance. Mutat Res 2012; 730: 43–51.
2. Giri N, Lee R, Faro A, et al. Lung transplantation for pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenita: case report and systematic literature review. BMC Blood Disord 2011;11:3.
3. 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
4. [Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. Blood 2009; 113:6549.](https://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/dyskeratosis-congenita-and-other-short-telomere-syndromes/abstract/60)
5. [Calado RT. Telomeres in lung diseases. Prog Mol Biol Transl Sci 2014; 125:173.](https://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/dyskeratosis-congenita-and-other-short-telomere-syndromes/abstract/57)
6. Richeldi L, Collard HR, du Bois RM, et al. Mapping the future for pulmonary fibrosis: report from the 17th International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis. Eur Respir J 2013; 42: 230–238.
7. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomererelated lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive.Eur Respir J. 2016;48:1710–20.
8. 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;2:557–65.
9. [S.M.Lari](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105324981930823X#!), [D.J.Ross](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105324981930823X#!), [R.Saggar](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105324981930823X#!) et al. Lung transplantation for familial pulmonary fibrosis. [The Journal of Heart and Lung Transplantation](https://www.sciencedirect.com/science/journal/10532498). [Volume 38, Issue 4, Supplement](https://www.sciencedirect.com/science/journal/10532498/38/4/supp/S), April 2019, S325-26.
10. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. Eur Respir J. Jul 2014;44(1):178-187.





