

en la literatura⁸. Este bajo rendimiento del protocolo diagnóstico es consecuencia de la alta prevalencia de mutaciones deficitarias infrecuentes detectadas, especialmente la mutación F76del (PI*Mmalton y PI*Mpalermo), que supone el 81,5% de las variantes infrecuentes encontradas, porcentaje superior a lo descrito por estudios similares realizados en España¹¹. Adicionalmente, en los 25 pacientes a los que se realizó la secuenciación del gen SERPINA1 se encontraron 20 pacientes NoSnoZ/NoSnoZ, 4 pacientes PI*S/NoSnoZ y un paciente con genotipo PI*Z/NoSnoZ con niveles plasmáticos de ATT discordantes con el genotipo dirigido S/Z, a los cuales, siendo susceptibles de secuenciación completa de SERPINA1, no se les realizó la técnica al no encontrarse disponible en nuestro hospital en el momento del estudio. Debemos añadir que en 3 pacientes con déficit leve-moderado de AAT no se han encontrado mutaciones a pesar de realizar la secuenciación completa de SERPINA1, lo cual pudiera ser debido a mutaciones en regiones reguladoras del gen no estudiadas¹² o mutaciones no detectables por secuenciación que precisan técnicas alternativas para su diagnóstico¹³.

Debido a que el DAAT es una de las enfermedades hereditarias con más prevalencia en nuestra población y a que la mutación F76del, al igual que el alelo PI*Z, ha sido asociada al desarrollo de enfisema pulmonar y enfermedad hepática^{14,15}, creemos conveniente valorar en nuestra población su detección en todos aquellos pacientes en los que no se consigue hacer un diagnóstico inequívoco con los protocolos genéticos tradicionales que combinan medida de AAT sérica, el genotipado dirigido a los alelos deficitarios PI*S y PI*Z, y el fenotipo.

Bibliografía

- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miratvilles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. Arch Bronconeumol. 2006;42:645–59.
- Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185:246–59.
- De Serres FJ, Blanco I, Fernandez-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in southern Europe: France, Italy, Portugal and Spain. Clin Genet. 2003;63:490–509.
- 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.
- García-Palenzuela R, Timiraos Carrasco R, Gómez-Besteiro MI, Lavia G, Lago Pose M, Lara B. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: A study on patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary health care. Semergen. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.05.003>

- Morris H, Morgan MD, Wood AM, Smith SW, Ekeowa UI, Herrmann K, et al. ANCA-associated vasculitis is linked to carriage of the Z allele of α 1-antitrypsin and its polymers. Ann Rheum Dis. 2011;70:1851–6.
- Moral P, Esteban E, Vives S, Valveny N, Toja DI, Gonzalez-Reimers E. Genetic study of the population of Tenerife (Canary Islands, Spain): Protein markers and review of classical polymorphisms. Am J Phys Anthropol. 1997;102:337–49.
- Snyder MR, Katzmann JA, Butz ML, Wiley C, Yang P, Dawson DB, et al. Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency: An algorithm of quantification, genotyping, and phenotyping. Clin Chem. 2006;52:2236–42.
- Graham RP, Dina MA, Howe SC, Butz ML, Willkomm KS, Murray DL, et al. SERPINA1 full-gene sequencing identifies rare mutations not detected in targeted mutation analysis. J Mol Diagn. 2015;17:689–94.
- Suh-Lailam BB, Procter M, Krautscheid P, Haas J, Kumar S, Mao R, et al. Challenging identification of a novel PiISF and the rare PiMmaltonZ 1-antitrypsin deficiency variants in two patients. Am J Clin Pathol. 2014;141:742–6.
- Rodríguez-Frias F, Miravittles M, Vidal R, Camos S, Jardí R. Rare alpha-1-antitrypsin variants: Are they really so rare? Ther Adv Respir Dis. 2012;6:79–85.
- Chappell S, Daly L, Morgan K, Guetta Baranes T, Roca J, Rabinovich R, et al. Cryptic haplotypes of SERPINA1 confer susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. Hum Mutat. 2006;27:103–9.
- 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.
- Joly P, Guillaud O, Hervieu V, Francina A, Mornex JF, Chapuis-Cellier C. Clinical heterogeneity and potential high pathogenicity of the Mmalton Alpha 1 antitrypsin allele at the homozygous, compound heterozygous and heterozygous states. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:130.
- Figueira Gonçalves JM, Martínez Bugallo F, Díaz Pérez D, Martín Martínez MD, García-Talavera I. Déficit de alfa-1-antitripsina asociado a la variante Mmalton. Descripción de una familia. Arch Bronconeumol. 2016;52:617–8.

Francisco Martínez Bugallo^{a,*}, Juan Marco Figueira Gonçalves^b, María Dolores Martín Martínez^a y David Díaz Pérez^b

^a Unidad de Diagnóstico Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fmarbug@gobiernodecanarias.org (F. Martínez Bugallo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.005>

0300-2896/

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

Hipertensión arterial pulmonar reversible en una paciente con esclerosis múltiple asociada a tratamiento con interferón



Reversible Interferon-Induced Pulmonary Arterial Hypertension in a Patient With Multiple Sclerosis

Sr. Director:

El interferón (IFN) es un fármaco con actividad antiviral, antibacteriana y antitumoral que se emplea para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (IFN- α) y de la esclerosis múltiple (IFN- β), actualmente se considera un factor de riesgo posible de hipertensión arterial pulmonar (HAP)^{1,2}. Esta relación está fundamentada en la observación de casos aislados de HAP potencialmente asociados a la exposición de IFN- α o IFN- β ^{3,4}, algunos de los cuales fueron reversibles tras la suspensión del fármaco^{5,6}.

Presentamos a una mujer de 31 años sin antecedentes de interés, diagnosticada de esclerosis múltiple en 2010 y tratada con IFN- β subcutáneo desde entonces.

La paciente ingresó en mayo del 2016 por disnea de esfuerzos y dolor centrotorácico; a las pocas horas de la hospitalización, presentó un episodio de síncope e hipotensión por lo que fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos, donde se realizó un ecocardiograma en el que se objetivó una hipertensión pulmonar grave estimada por flujo de insuficiencia tricuspídea, así como dilatación del ventrículo derecho. Se practicó angio-TAC en el que no se halló embolia pulmonar.

Ante estos hallazgos se inició tratamiento con sildenafil y anticoagulación. A pesar del tratamiento instaurado, la evolución no fue favorable siendo remitida a nuestra unidad para valoración.

La exploración física inicial reveló: presión arterial 114/90 mmHg sin necesidad de fármacos vasoactivos, frecuencia cardíaca 110 lpm, saturación de oxígeno 97% con oxígeno a 1 lpm, refuerzo del 2.º tono pulmonar y presencia de signos congestivos.

Con el diagnóstico de HAP con afectación grave del ventrículo derecho e insuficiencia cardiorrespiratoria secundaria, se inició el estudio etiológico siguiendo la guía europea. El hemograma y la bioquímica fueron normales y las serologías para virus hepatotropos y VIH fueron negativas, al igual que la autoinmunidad. Encontramos elevación de los valores de pro-BNP (2680 pg/ml). El electrocardiograma mostró ritmo sinusal con datos de sobrecarga derecha. Las pruebas de función respiratorias y la TAC descartaron patología respiratoria. La DLCO fue de 56,3 ml/min/mmHg. Se realizó test de 6 min marcha (T6MM) en el que la paciente deambuló 450 m con desaturación final hasta el 88%. La ecografía Doppler portal fue normal al igual que la gammagrafía V/Q. El ecocardiograma objetivó un ventrículo severamente dilatado con disfunción sistólica significativa (TAPSE 12 mm y FAC 30%), hipertrofia de su pared libre (7,5 mm de grosor), aurícula derecha dilatada e insuficiencia tricúspide moderada con gradiente de 60 mmHg que permitía estimar una PsAP de 75 mmHg, ligero derrame pericárdico, dilatación de vena cava inferior y ausencia de colapso inspiratorio; las cavidades izquierdas eran normales. El cateterismo cardiaco derecho (CCD) identificó HAP: PAPm 59 mmHg, PCP 13 mmHg, GC 4,6 l/m, SvO₂ 60%, PAD 17 mmHg, RVP 10 UW y prueba de vasorreactividad negativa.

Dados los antecedentes y los resultados de las exploraciones complementarias realizadas se consideró la toma de IFN la causa más probable de la HAP. La paciente fue etiquetada de HAP grave con perfil de riesgo intermedio-alto, por lo que se suspendió el IFN- β y se asoció al tratamiento inicial ambrisentan e iloprost inhalado.

La paciente fue dada de alta a los 15 días de su ingreso en situación clínica estable y con mejoría funcional significativa. A los 6 meses de seguimiento estaba en clase funcional I/IV, se normalizó el pro-BNP (56 pg/ml), el T6MM de control mejoró deambulando 555 m y sin desaturación, y la ecocardiografía presentó mejoría significativa, con normalización de la morfología y función de las cavidades derechas. Se realizó CCD de control en diciembre de 2016: PAPm 32 mmHg, PCP 12 mmHg, GC 7,8 L/m, PAD 5 mmHg y RVP 3,2 UW.

La HAP asociada al tratamiento con IFN es una entidad poco frecuente, con pocos casos publicados, que debe considerarse en todos los pacientes tratados con IFN que presentan disnea sin otra causa identificable. El primer caso descrito fue publicado en 1993 aunque el diagnóstico de HAP se realizó sin confirmación hemodinámica⁷. Más recientemente, el grupo francés ha publicado un análisis retrospectivo con 53 casos de HAP con historia de exposición a IFN⁸: 48 tratados con IFN- α para la hepatitis crónica C y 5 con IFN- β para la esclerosis múltiple. En el primer grupo la mayoría presentaba otro factor de riesgo asociado a la HAP (85% hipertensión portal y 56% VIH) y en el segundo grupo un paciente tenía una comunicación interauricular. En la mayoría de los casos el diagnóstico se realizó en los 3 años posteriores al tratamiento con IFN⁸.

Dieciséis pacientes continuaron el tratamiento con IFN con diagnóstico ya establecido de HAP. Dicho tratamiento se asoció a un deterioro hemodinámico y funcional requiriendo tratamiento adicional para la HAP, indicando que el IFN podría actuar como factor desencadenante añadido en el desarrollo de HAP, habiendo otros factores, conocidos o no, para el desarrollo de la misma⁸.

Según la evidencia actual, la HAP inducida por IFN- β es menos frecuente y presenta algunas características diferenciales, siendo 13 los casos publicados desde 2009⁹, la mayoría sin factores de riesgo de HAP, todas mujeres, y con un intervalo mayor entre el

inicio de exposición y el inicio de los síntomas (1-15 años). La HAP fue severa en todos ellos y requirió de tratamiento combinado en la mayoría^{5,8,9}.

Nuestra paciente no presentaba otros cofactores conocidos, si bien es cierto que, por edad y sexo, podría tratarse de una HAP idiopática, nuestra sospecha etiológica de HAP secundaria a IFN está fundamentada en: 1) la relación causa-efecto con desarrollo de la vasculopatía pulmonar a los 5 años de exposición a IFN; 2) la mejoría significativa tras retirar el IFN, difícil de justificar solo por el tratamiento vasodilatador específico iniciado.

A pesar de casos como el presentado y de datos obtenidos de estudios de investigación básica, que indican que el IFN podría estar involucrado en el desarrollo de HAP, aún desconocemos su papel en la HAP, por lo que se considera factor de riesgo posible^{1,2}. Serán necesarios estudios prospectivos caso-control para establecer definitivamente la relación entre la exposición a IFN e HAP, así como la investigación experimental para profundizar en el mecanismo fisiopatológico subyacente.

Bibliografía

- Galié N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for the European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46:903-75.
- Montani D, Seferian A, Savale L, Simonneau G, Humbert M. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: A recent outbreak. *Eur Respir Rev*. 2013;22:244-50.
- George PM, Oliver E, Dorfmueller P, Dubois OD, Reed DM, Kirkby NS, et al. Evidence for the involvement of type I interferon in pulmonary arterial hypertension. *Circ Res*. 2014;114:677-88.
- Anderson RD, Thompson A, Burns AT. Pulmonary arterial hypertension associated with the use of interferon therapy for chronic hepatitis C infection complicated by extrinsic left main coronary artery compression. *Intern Med J*. 2014;44:1027-30.
- Savale L, Chaumais MC, O'Connell C, Humbert M, Sitbon O. Interferon-induced pulmonary hypertension: An update. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22:415-20.
- Caravita S, Secchi MB, Wu SC, Pierini S, Paggi A. Sildenafil therapy for interferon-beta-1a-induced pulmonary arterial hypertension: A case report. *Cardiology*. 2011;120:187-9.
- Kramers C, de Mulder PH, Barth JD, Wagener DJ. Acute right ventricular heart failure in a patient with renal cell carcinoma after interferon therapy. *Neth J Med*. 1993;42:65-8.
- Savale L, Sattler C, Gunther S, Montani D, Chaumais MC, Perrin S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J*. 2014;44:1627-34.
- Ledinek AH, Jazbec SS, Drinovec I, Rot U. Pulmonary arterial hypertension associated with interferon beta treatment for multiple sclerosis: A case report. *Multiple Sclerosis*. 2009;15:885-6.

Alberto García Ortega, Raquel López Reyes*, Ana Torrents Vilar, Enrique Zaldivar Olmeda y Marcos Prado Barragan

Servicio de Neumología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raquel.lopez@separ.es (R. López Reyes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.010>
0300-2896/

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