



Revisión

Enfermedad venooclusiva pulmonar y hemangiomatosis capilar pulmonar

Carlos Ortiz-Bautista*, Ignacio Hernández-González y Pilar Escribano-Subías

Unidad de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de octubre de 2016
Aceptado el 7 de noviembre de 2016
On-line el xxx

Palabras clave:

Hipertensión pulmonar
Enfermedad venooclusiva pulmonar
Prostaciclina
Trasplante pulmonar

Keywords:

Pulmonary hypertension
Pulmonary veno-occlusive disease
Prostacyclins
Lung transplantation

R E S U M E N

La enfermedad venooclusiva pulmonar es una causa rara de hipertensión pulmonar que forma junto a la hemangiomatosis capilar pulmonar una designación especial (subgrupo 1') dentro del grupo 1 de hipertensión pulmonar en la última clasificación del Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar. El reciente descubrimiento de que las mutaciones del gen *eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4 (EIF2AK4)* son responsables de las formas hereditarias de la enfermedad venooclusiva pulmonar, ha provocado que el test genético adquiera un papel determinante en el diagnóstico de estos pacientes. A pesar de los avances en el conocimiento de las bases genéticas, celulares y moleculares de la enfermedad venooclusiva pulmonar en la última década, sigue siendo clásicamente una enfermedad pulmonar rara sin ningún tratamiento farmacológico eficaz aprobado y con un pronóstico muy pobre. El presente documento pretende revisar los avances que se han producido en el conocimiento de esta enfermedad en los últimos años.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis

A B S T R A C T

Pulmonary veno-occlusive disease is a rare cause of pulmonary hypertension which is part, together with pulmonary capillary hemangiomatosis, of the special designation (subgroup 1') within pulmonary hypertension group 1 in the latest classification of the pulmonary hypertension World Symposium. Recent discovery that gene mutations in eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4 (*EIF2AK4*) are responsible for inherited forms of pulmonary veno-occlusive disease has changed the role of genetic testing, acquiring relevant importance in the diagnosis of these patients. Despite the advances in genetic, cellular and molecular basis knowledge in the last decade, pulmonary veno-occlusive disease remains as a rare aetiology of pulmonary hypertension without any effective medical treatment approved and poor outcomes. This document aims to review the advances occurred in the understanding of pulmonary veno-occlusive disease in the last years.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HTP) es un estado hemodinámico de la circulación pulmonar definida por una presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg diagnosticada mediante cateterismo cardiaco derecho¹. La enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) representa una forma rara de HTP caracterizada por la afectación

principal del sistema venoso pulmonar². La lesión anatomopatológica característica de la EVOP es la obliteración de las pequeñas venas pulmonares por engrosamiento fibroso intimal (fig. 1) y la proliferación capilar irregular³, lo que provoca un aumento progresivo en la resistencia vascular pulmonar y en última instancia puede causar insuficiencia cardiaca derecha y la muerte.

En los últimos años se han producido avances en el conocimiento de la EVOP, como el descubrimiento de que las mutaciones del gen *eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4 (EIF2AK4)* son responsables de las formas hereditarias de la EVOP^{4,5}. A pesar de los avances en el conocimiento de las bases genéticas, celulares

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ortiz.bautista.carlos@gmail.com (C. Ortiz-Bautista).

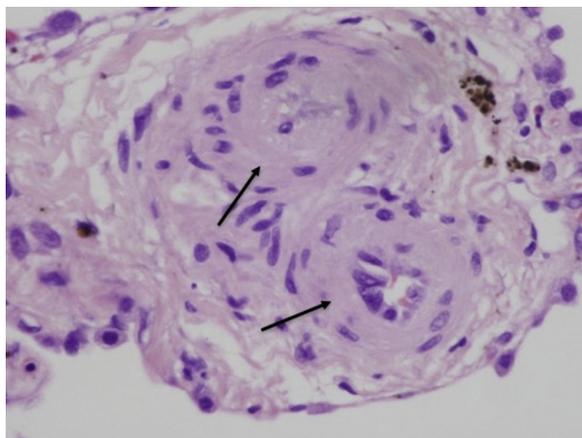


Figura 1. Estudio anatomopatológico en paciente con enfermedad venooclusiva pulmonar sometido a trasplante pulmonar. Nótese el engrosamiento fibroso intimal de las pequeñas venas pulmonares (flechas).

y moleculares de la EVOP en la última década, sigue siendo clásicamente una enfermedad pulmonar rara sin ningún tratamiento farmacológico eficaz aprobado, siendo el trasplante pulmonar el tratamiento de elección para aquellos pacientes candidatos.

La EVOP forma parte del grupo 1 de HTP en la última clasificación del Simposio Mundial sobre HTP⁶, y forma junto a la hemangiomasitosis capilar pulmonar (HCP) una designación especial (subgrupo 1') dentro de dicho grupo con el fin de destacar las importantes diferencias con la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Aunque previamente eran consideradas entidades clínicas diferentes, estudios clinicopatológicos recientes apoyan el concepto de que ambas entidades (EVOP y HCP) son en realidad distintas expresiones clínicas del mismo trastorno⁷. Este concepto se ha visto reforzado con el reciente descubrimiento de que las mutaciones en el gen *EIF2AK4* son responsables de los casos hereditarios de ambas entidades^{4,8}. Las últimas guías publicadas de forma conjunta por la ESC/ERS, distinguen además varios tipos de EVOP/HCP: idiopática, hereditaria, drogas, inducida por toxinas-drogas-radiación y formas asociadas a VIH-enfermedades del tejido conectivo¹.

Epidemiología y factores de riesgo

Según la literatura, se estima que la prevalencia de la EVOP idiopática o hereditaria es de aproximadamente 1-2 casos por millón de habitantes con una tasa de incidencia anual de 0,1-0,5 por millón de habitantes⁹. Sin embargo estos datos surgen de estimaciones indirectas. Puesto que el diagnóstico de la EVOP es difícil sin confirmación histológica o genética y todavía muchos casos siguen siendo erróneamente clasificados como HAP, conocer exactamente cuál es la prevalencia e incidencia de la EVOP es complicado. Varios estudios anatomopatológicos en pacientes con hipertensión pulmonar sugieren que entre el 3-12% de los casos inicialmente etiquetados como HAP idiopática son en realidad casos de EVOP.

Como ocurre en la HAP, la EVOP se ha descrito en todos los grupos de edad, desde las primeras semanas de vida hasta la séptima década de la vida. Con respecto a la distribución por sexos, a diferencia de la HAP en la que predomina la afectación femenina, la EVOP tiene igual distribución por sexos. Mientras que los casos hereditarios tienen una presentación a edades más tempranas (27 ± 10 años), los casos esporádicos afectan predominantemente a mujeres de edad más avanzada.

Cada vez existen más datos acerca de los posibles factores de riesgo asociados a la EVOP, entre los que cabe destacar la exposición al tabaco y disolventes orgánicos, autoinmunidad y procesos inflamatorios, ciertos agentes quimioterápicos. Aunque estudios

iniciales mostraban que el consumo de tabaco en pacientes con EVOP era mayor comparado con pacientes con HAP, la relación entre la exposición al tabaco y la EVOP no está del todo aclarada. Un estudio reciente demuestra que la exposición a disolventes orgánicos, como el tricloroetileno, desempeña un papel importante en el desarrollo de la EVOP¹⁰. Por otro lado, todos aquellos pacientes expuestos a tricloroetileno tenían exposición al tabaco, lo que sugiere que el tabaco puede tener un papel potenciador en el desarrollo de la EVOP.

Aunque inicialmente la asociación entre quimioterapia y EVOP se ha sugerido en publicaciones de casos aislados, series recientes han confirmado estos datos, fundamentalmente tras exposición a agentes alquilantes. En un estudio del registro francés, casi el 85% de los casos asociados a quimioterapia habían recibido tratamiento quimioterápico con agentes alquilantes, fundamentalmente ciclofosfamida (el 43%)¹¹. Por otro lado, el mismo grupo, ha publicado recientemente que la mitomicina-C sola o asociada a 5-fluorouracilo es un potente inductor de EVOP tanto en humanos como en ratas¹². La EVOP inducida por quimioterapia se ha descrito también en el contexto de los cánceres hematológicos, particularmente tras el trasplante de médula ósea⁹.

Por último, se ha descrito un sustrato autoinmune en la EVOP. En un estudio retrospectivo con 24 pacientes, Montani et al. describen la presencia de autoanticuerpos en el 30% de los pacientes de la serie, fundamentalmente ANA y antifosfolípidos². Además se ha descrito asociación entre la EVOP y diversos trastornos autoinmunes como la sarcoidosis, granulomatosis de Langerhans, enfermedades del tejido conectivo, tiroiditis de Hashimoto y más raramente con el VIH¹³.

El reciente descubrimiento de las mutaciones bialélicas en el gen *EIF2AK4* como responsable de los casos de EVOP heredable (con herencia autosómica recesiva) ha permitido conocer más a fondo el mecanismo molecular de la patogénesis de esta enfermedad^{2,5,14}. El gen *EIF2AK4* codifica para la proteína *general control nonrepressible 2* (GCN2), una quinasa que fosforila la subunidad- α del *eukaryotic translation initiation factor 2* (eIF2). La fosforilación de eIF2- α protege a las células frente al estrés oxidativo, inflamación, supervivencia celular o angiogénesis. El papel y la expresión de GCN2 en la vasculatura pulmonar es todavía desconocido por lo que son necesarios más estudios. Sin embargo, se plantea la hipótesis de que la reducción de GCN2 debido a mutaciones en el gen *EIF2AK4* provoque una mayor susceptibilidad de las células al estrés oxidativo y la inflamación.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica en la EVOP es en general inespecífica y difícil de distinguir de la HAP, con la que comparte muchas similitudes. El síntoma principal es la disnea de esfuerzo. En muchos de los casos, el paciente no reconoce los síntomas, lo que lleva a un retraso en el diagnóstico, presentando clase funcional avanzada en el momento del diagnóstico. La sobrecarga de presión mantenida en el tiempo causa disfunción ventricular derecha e insuficiencia cardíaca derecha en fases avanzadas de la enfermedad, que junto con la clínica presincope/sincope son datos de mal pronóstico. La hemoptisis se ha descrito en el contexto de la EVOP aunque de forma infrecuente.

La auscultación cardíaca muestra signos de hipertensión pulmonar como son el desdoblamiento y reforzamiento del segundo tono, soplo de insuficiencia tricúspide y en ocasiones tercer tono del ventrículo derecho. A nivel respiratorio pueden existir crepitantes pulmonares en aquellos pacientes que presenten infiltrados pulmonares.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5680804>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5680804>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)