

## Hipertensión Arterial Pulmonar Hereditaria Presentándose como Venopatía Oclusiva

Sonia Meiken Franchi, Vera D. Aiello, Antonio Augusto Lopes

Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Un hombre de 33 años con hipertensión arterial pulmonar hereditaria tuvo un diagnóstico confirmado de venopatía oclusiva y microvasculopatía. El paciente permaneció estable 3,5 años recibiendo sildenafil vía oral, 75mg 3x/día (test de caminata de seis minutos de 375m vs. 105m basal), pero necesitó adición de bosentánana (125mg 2x/día) posteriormente. A despecho del desenlace fatal después de 5 años, las observaciones sugieren una utilidad potencial de los vasodilatadores como un puente para el trasplante de pulmón en casos seleccionados con compromiso venocapilar significativo. La ocurrencia de lesiones veno-oclusivas y capilares en la forma familiar de la hipertensión arterial pulmonar enfatiza las dificultades con la actual clasificación de la enfermedad.

### Introducción

La transmisión hereditaria de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) ha sido identificada en 6% a 10% de los individuos con HAP. Mutaciones genéticas en el BMPR2 (*bone morphogenetic protein type-2 receptor*) han sido relacionadas en 50% a 90% de las familias con HAP<sup>1</sup>. La venopatía pulmonar oclusiva (VPO, anteriormente llamada enfermedad veno-oclusiva pulmonar) es una forma rara de presentación histológica de la HAP, encontrada en aproximadamente 5% de las biopsias de pacientes con enfermedad vascular pulmonar no-explicada<sup>2,3</sup>. Aun menos frecuente es la presentación familiar de la VPO. Un único relato familiar, con mutación detectada en el gen BMPR2<sup>4</sup>, llevó a la inclusión de la VPO (y la microvasculopatía pulmonar, anteriormente llamada hemangiomas capilar) en la primera categoría diagnóstica de hipertensión pulmonar (más específicamente, HAP). Una característica impresionante de la VPO es el desenlace desfavorable, en algunos casos, después

### Palabras clave:

Hipertensión pulmonar; venopatía oclusiva pulmonar; microvasculopatía; hipertensión arterial pulmonar hereditaria; sildenafil.

#### Correspondencia: Antonio Augusto Lopes •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-900 - São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: aablopes@usp.br  
Artículo recibido el 23/10/09; artículo revisado recibido el 05/11/09;  
aceptado el 29/03/10.

de la administración de vasodilatadores (particularmente epoprostenol), con desarrollo de edema pulmonar macizo y muerte<sup>5,6</sup>. Relatamos el caso de un paciente con VPO confirmada asociada con microvasculopatía, con historia familiar de HAP, que permaneció estable cinco años con terapia vasodilatadora oral, sin desarrollo de edema pulmonar.

### Relato do Caso

Un hombre de 33 años fue admitido en octubre de 2002, con disnea reciente y progresiva, edema y pérdida de peso de aproximadamente 10 kg. Dos hermanas habían muerto de "hipertensión pulmonar primaria", a los 11 y 14 años de edad. No había otras informaciones que sugiriesen enfermedades cardíacas, respiratorias o infecciosas específicas, anomalías en articulaciones o piel o uso de inhibidores de apetito. Al examen físico, el paciente parecía "débil" (subnutrido) (peso 60 Kg; altura 1,82 m), presentaba hepatomegalia leve y edema de miembros inferiores. Un sonido alto de cierre de la válvula pulmonar era oído en el precordio. El examen de los pulmones reveló ronquidos leves y estertores finos en ambos lados, que desaparecieron completamente después de la administración de diuréticos. Tests complementarios de imagen y de laboratorio para enfermedad cardíaca, hepática y pulmonar, tromboembolismo crónico, esquistosomiasis, infección por virus de inmunodeficiencia humana y enfermedades de tejidos conectivos fueron negativos. Las metodologías de secuenciación de DNA no mostraron mutaciones en la región codificadora del gen BMPR2 del paciente. Los datos de la cateterización cardíaca derecha fueron compatibles con hipertensión arterial pulmonar (HAP). Óxido nítrico inhalado y sildenafil fueron eficaces en la reducción de la resistencia vascular pulmonar. Una acentuada elevación en la presión de enmentoencuñamiento pulmonar fue registrada durante la inhalación del óxido nítrico (Tabla 1). La biopsia pulmonar a cielo abierto confirmó la sospecha de venopatía pulmonar oclusiva (VPO) y reveló la concomitancia de la microvasculopatía (Figura 1).

Durante los dos primeros años de terapia con sildenafil oral (75mg 3x/día), hubo una mejora sostenida de la distancia caminada en el test de 6 minutos (105m y 399m, respectivamente, valor basal y después de 2 años) asociada con un aumento de flujo pulmonar (y sistémico) estimado por la ecocardiografía con Doppler (integral velocidad-tiempo del flujo sistólico pulmonar de 0,10m y 0,19m, respectivamente). Edema pulmonar nunca fue observado. El estado clínico se deterioró entre 3,5 y 4 años (distancia caminada de 375m para 261m); bosentánana fue

## Caso Clínico

adicionado entonces (125mg 2x/día, vía oral, dosis final) y el paciente fue colocado en la lista de espera para trasplante de pulmón. Murió 5 años después del diagnóstico inicial, a despecho de la terapia combinada. Los hallazgos de la autopsia confirmaron el diagnóstico inicial.

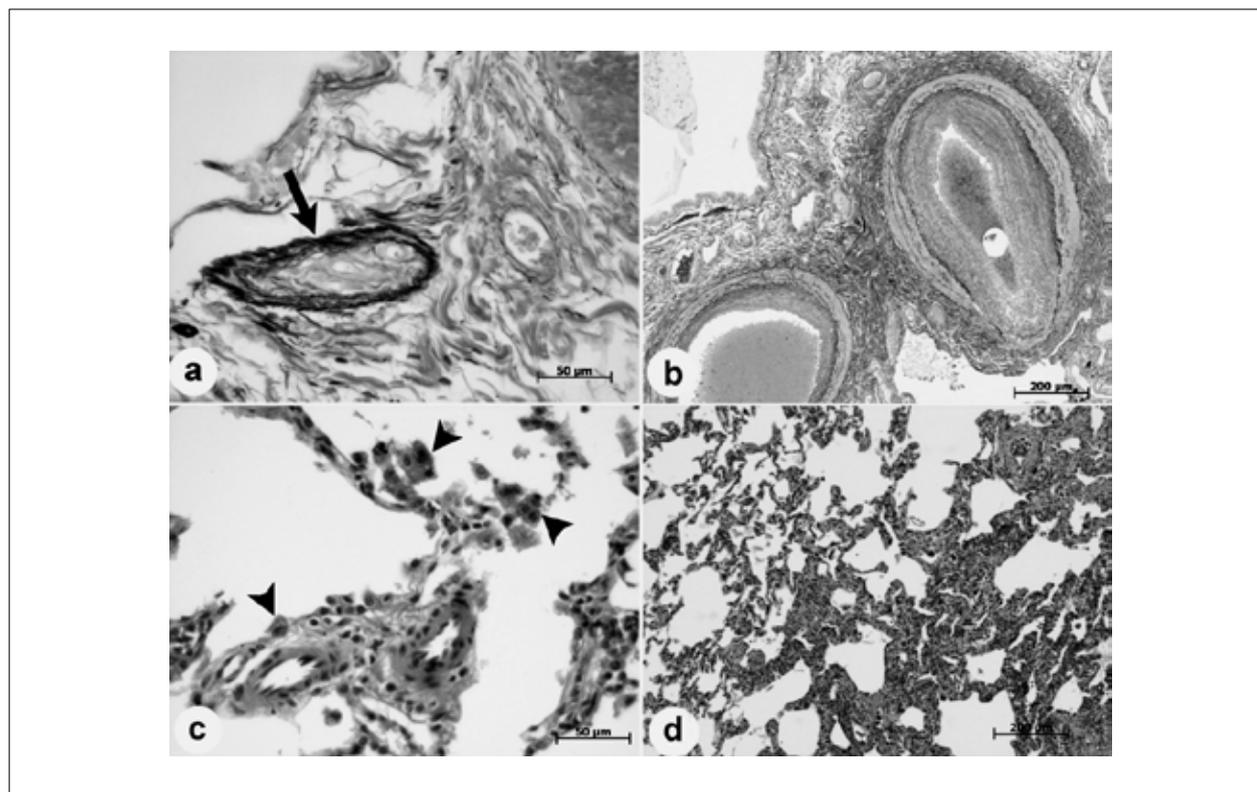
## Discusión

El presente caso adiciona informaciones a la discusión sobre la presentación familiar de la VPO. Primeramente, como no tenemos datos histológicos de los otros miembros de la familia (especialmente las dos hermanas que murieron

**Tabla 1 - Datos hemodinámicas y test de vasorreactividad pulmonar**

	Basal	10ppm NO* (10 min)	Intervalo	75mg Sildenafil†
Frecuencia cardíaca (lpm)	89	74	92	81
Presión sistémica (mmHg)	sistólica	94	97	95
	diastólica	68	66	62
	media	78	78	76
Presión pulmonar (mmHg)	sistólica	90	99	78
	diastólica	48	36	49
	media	61	48	65
	encuñamiento	8	29	9
Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	1,9	2,3	2,2	2,6
Resistencia vascular sistémica (dyn•s•cm <sup>-5</sup> )	3.156	2.746	2.726	2.522
Resistencia vascular pulmonar (dyn•s•cm <sup>-5</sup> )	2.230	661	2.035	892

\* Oxido nítrico inhalado; † Medidas obtenidas una hora después de la administración oral.



**Fig. 1 -** Fotomicrografías de una biopsia de pulmón mostrando: A) vénula con oclusión fibrótica luminal (flecha); B) lesiones intimales proliferativas graves en arterias pre-acinares; C) Macrófagos con hemosiderina en el lumen de los alvéolos (puntas de flechas) e hipertrofia de pequeñas arteriolas intra-acinares; D) un foco de la llamada "microvasculopatía" (anteriormente hemangiomatosis capilar), caracterizada por la proliferación de capilares dentro de los septos alveolares (ángulo derecho inferior). El diagnóstico histopatológico final fue venopatía oclusiva pulmonar concomitante con microvasculopatía. Coloración de hematoxilina-eosina en "c" y "d" y Coloración de Miller para fibras elásticas en "a" y "b". Aumento de 20X (para paneles "c" y "d") y 5X (para paneles "a" y "b").

de "hipertensión pulmonar primaria"), no podemos afirmar que el fenotipo de los otros individuos con HAP era realmente VPO. El mismo punto fue discutido por Runo et al.<sup>4</sup> en su relato familiar. Así, aun precisa ser aclarado si la VPO es una expresión individual de la enfermedad vascular pulmonar en esas familias o se afecta a todos los miembros de la familia. Además de eso, la frecuente concomitancia de la venopatía oclusiva y focos de microvasculopatía en tejido pulmonar ha levantado la posibilidad de que ellas representen un espectro morfológico de la misma entidad. En segundo lugar, como no analizamos los otros genes de la superfamilia TGF-beta, no podemos excluir mutaciones en esos genes como una posible explicación para la característica familiar de la enfermedad en el presente relato. Alternativamente, permanece la posibilidad de que la presentación de la VPO con HAP familiar esté relacionada a otros genes que no sean los de la familia TGF-beta. De cualquier manera, la concomitancia de la VPO/microvasculopatía y presentación familiar refuerza la limitación de la actual clasificación de la hipertensión pulmonar, donde esas condiciones aparecen separadamente en la primera categoría diagnóstica ( hipertensión arterial pulmonar)<sup>7</sup>.

Otro punto a ser discutido es el curso clínico relativamente estable con la terapia vasodilatadora. Altas dosis de sildenafil fueron administradas desde el inicio, ya que el tratamiento fue iniciado mucho antes de la publicación del estudio SUPER-1<sup>8</sup>. A pesar de las evidencias de los efectos benéficos de la sildenafil y de la bosentánana en la HAP, no hubo experiencia con el uso de esos medicamentos en condiciones raras, como es el caso de la VPO/microvasculopatía. Otra posible explicación para la no-ocurrencia de edema pulmonar en el presente caso es la presencia de lesiones acentuadamente obstructivas en el lado arterial de la circulación pulmonar (Figura 1). Por otro lado, observaciones preliminares en el laboratorio de hemodinámica sugirieron que

la sildenafil, particularmente, puede tener efectos diferentes en la circulación venosa pulmonar, cuando es comparado con otros vasodilatadores tales como el óxido nítrico inhalado<sup>9</sup>. Eso está de acuerdo con las observaciones iniciales de leve aumento de la presión de enmentoencuñamiento pulmonar después de la administración de sildenafil (dosis única) y señala la necesidad de estudios controlados a fin de investigar los efectos de ese medicamento (así como de otros vasodilatadores) en la ocurrencia de HAP con compromiso venoso significativo.

## Conclusiones

Venopatía pulmonar oclusiva y microvasculopatía pueden ocurrir concomitantemente en HAP hereditaria. En casos seleccionados, terapia oral con sildenafil puede ser benéfica como puente para el trasplante de pulmón. Estudios controlados son obviamente necesarios para se investigar tal posibilidad. Entre tanto, la rareza de la enfermedad es una limitación clara al estudio de grandes series.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

### Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de post grado.

## Referencias

- Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet.* 2001; 68 (1): 92-102.
- Wagenvoort CA. Lung biopsy specimens in the evaluation of pulmonary vascular disease. *Chest.* 1980; 77 (5): 614-25.
- Bjomsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc.* 1985; 60 (1): 16-25.
- Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, Loyd JE, Wheeler L, Robbins IM, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167 (6): 889-94.
- Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, Gossage JR, Bashore T, Tapson VF. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest.* 1998; 113 (1): 237-40.
- Okumura H, Nagaya N, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Fukuhara S, et al. Effects of continuous IV prostacyclin in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest.* 2002; 122 (3): 1096-8.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M. Update clinical classification of pulmonary hypertension. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, February 2008, Dana Point, California, USA. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S43-54.
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2148-57. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006; 354 (20): 2400-1.
- Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation.* 2002; 105 (20): 2398-403.