

ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA PULMONAR

Pablo Ortiz de Urbina Fernández

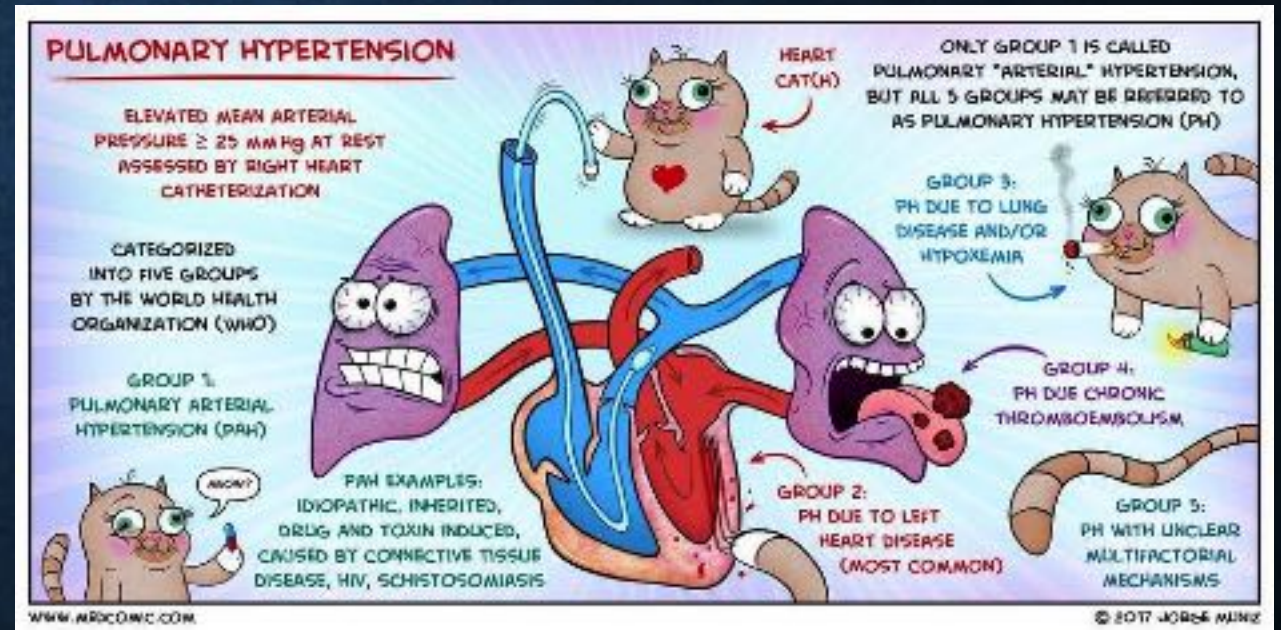
R1 - Medicina Interna

Complejo Asistencial Universitario de León

16 de Febrero de 2021

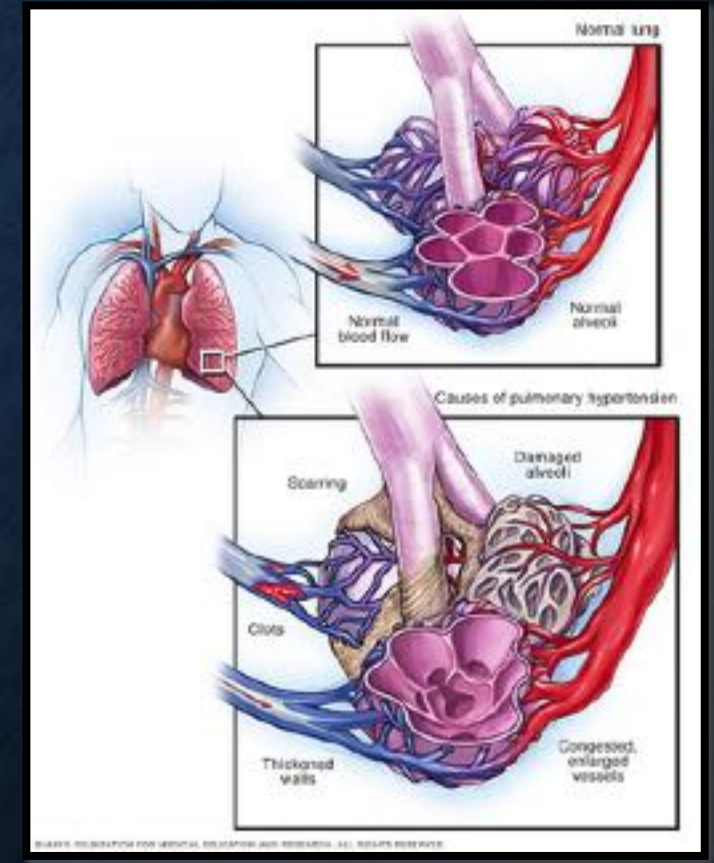
ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. ANATOMÍA PATOLÓGICA
3. FACTORES DE RIESGO
4. EPIDEMIOLOGÍA
5. DIAGNÓSTICO
6. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS
7. PRONÓSTICO
8. CONCLUSIONES



INTRODUCCIÓN

- Enfermedad infrecuente
- Remodelación de vénulas postcapilares
 - Obliteración de pequeñas venas pulmonares
 - Engrosamiento de la íntima
 - Proliferación capilar parcheada
- Grupo 1 de clasificación de HTAP
- Reciente asociación a mutaciones del gen EIF2AK4
- Enfermedad “huérfana”/”olvidada”



INTRODUCCIÓN - Clasificación de la HTP

Grupo 1. HAP

- 1.1. Idiopática
- 1.2. Hereditaria
 - 1.2.1. Mutación en *BMPT2*
 - 1.2.2. Otras mutaciones
- 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
- 1.4. Asociada con:
 - 1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por el VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Cardiopatías congénitas
 - 1.4.5. Esquistosomiasis
- 1.5. HAP en respondedores a largo plazo a antagonistas del calcio
- 1.6. HAP con datos de enfermedad venooclusiva/hemangiomatosis capilar pulmonar
- 1.7. HP persistente del recién nacido

Grupo 2. HP secundaria a cardiopatía izquierda

- 2.1. Debida a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada
- 2.2. Debida a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida
- 2.3. Valvulopatías
- 2.4. Patologías cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP poscapilar

Grupo 3. HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2. Enfermedad pulmonar restrictiva
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
- 3.4. Hipoxia sin enfermedad pulmonar
- 3.5. Enfermedades pulmonares del desarrollo

Grupo 4. HP tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares

- 4.1. HP tromboembólica crónica
- 4.2. Otras obstrucciones de arterias pulmonares

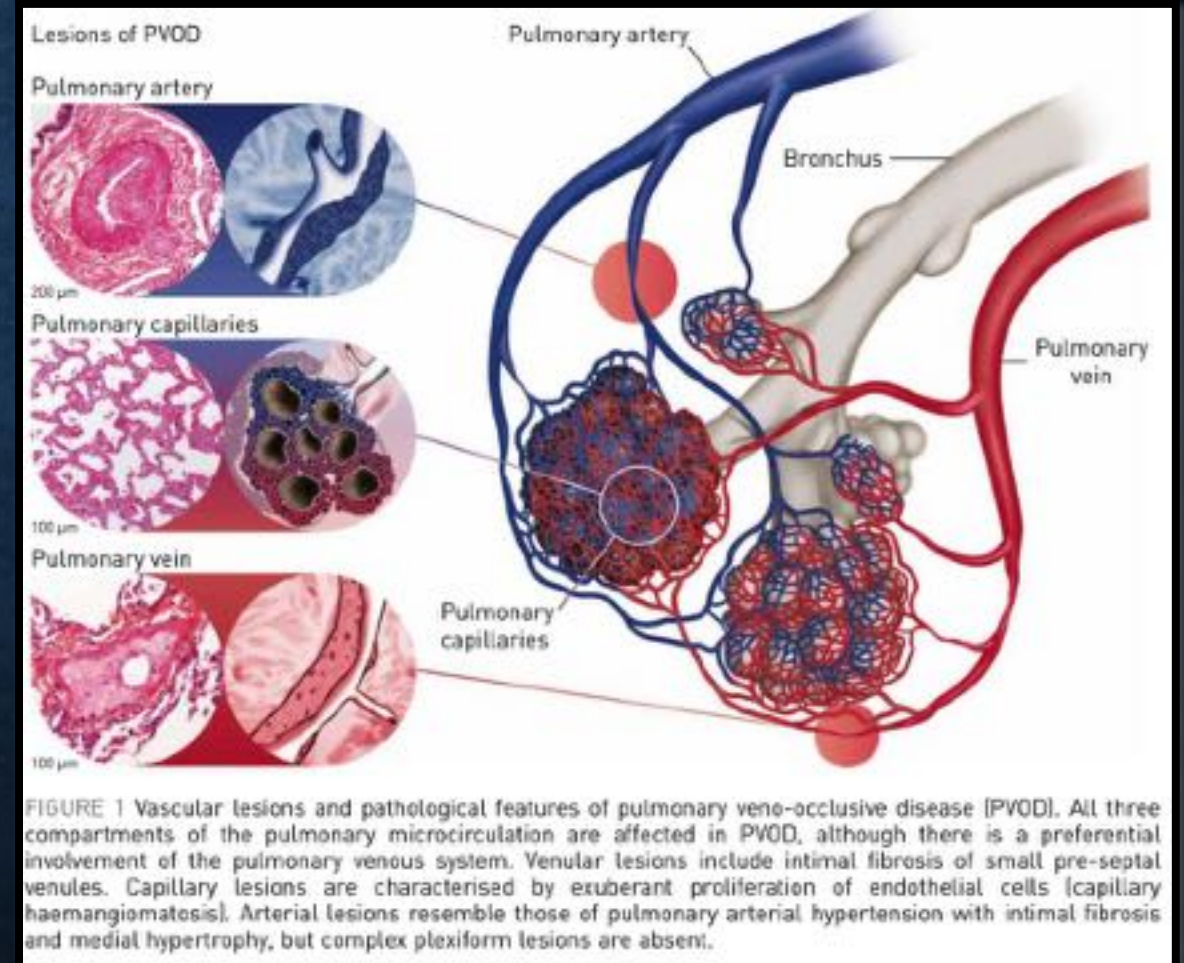
Grupo 5. HP de mecanismo desconocido o multifactorial

- 5.1. Enfermedades hematológicas
- 5.2. Enfermedades sistémicas y metabólicas
- 5.3. Otras
- 5.4. Enfermedades cardíacas congénitas complejas

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar

ANATOMÍA PATOLÓGICA

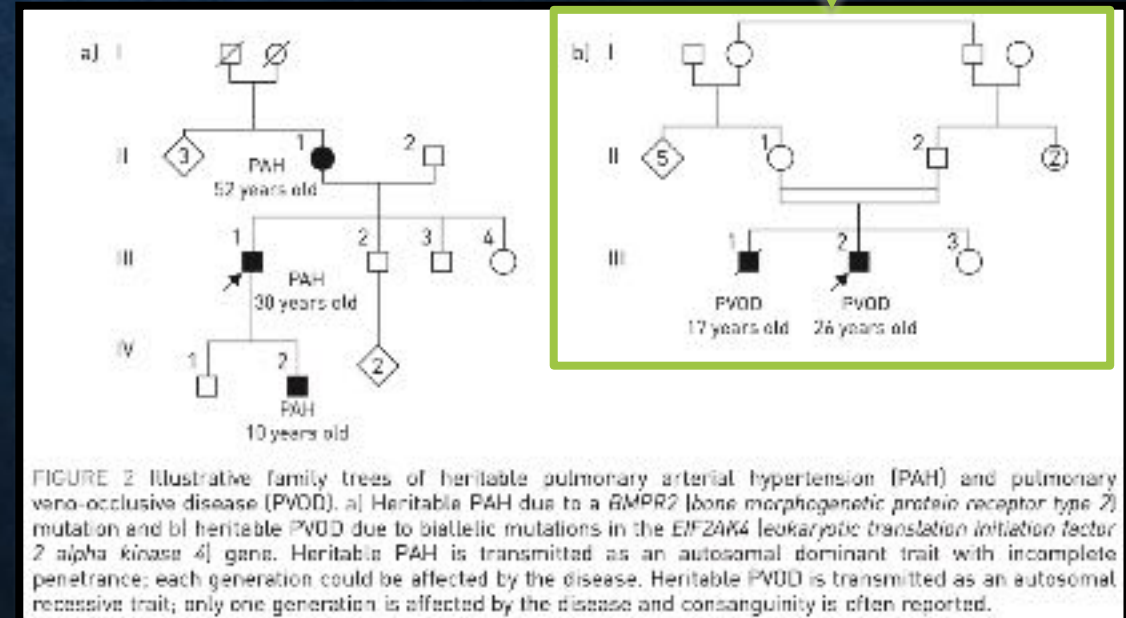
- Vasculopatía venosa
- Fibrosis de la íntima → obliteración
- Necesaria afectación venosa cuasioclusiva para diagnóstico
 - Otras entidades hallazgos similares.
- Lesiones en distintos estadios
- No se encuentran lesiones plexiformes
- Hemorragia pulmonar oculta (depósito hemosiderina)
 - Obstrucción postcapilar



GENÉTICA

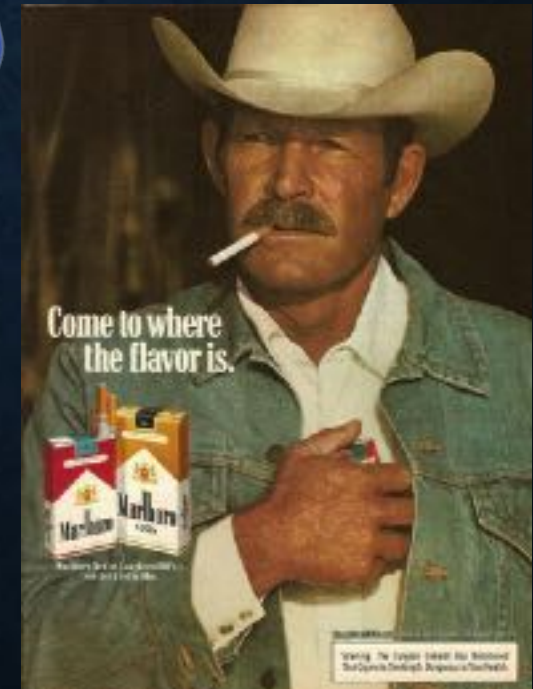
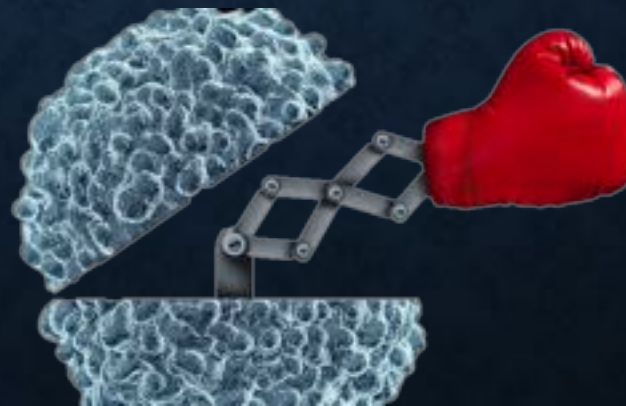


- Gen EIF2AK4
 - Regula la angiogénesis
 - Células musculares lisas de los vasos, macrófagos e intersticio pulmonares
- Autosómico recesivo
- Asociadas a formas de:
 - Rápida progresión
 - Debut más temprano
- Penetrancia aun no determinada
 - Probablemente alta



FACTORES DE RIESGO

- Quimioterapia
 - *Enfermedad venooclusiva hepática*
- Disolventes orgánicos (ocupacional)
- Tabaco
 - Acumulativo
 - Factor potenciador de exposiciones ocupacionales
- Autoinmunidad
 - Esclerosis sistémica



EPIDEMIOLOGÍA

- Difícil estimación
 - Diagnóstico difícil sin biopsia o estudio genético
- Mal etiquetado como HTP idiopática
 - EVO 3-12% de casos catalogados como idiopáticos
 - Probablemente mayor en casos refractarios a tratamiento
- Cualquier grupo de edad
- Distribución igual por sexos

DIAGNÓSTICO - CLÍNICA

- Fatiga y disnea
- Síntomas de fallo derecho en estadios finales
- Refuerzo componente pulmonar S2
- Soplo de regurgitación tricuspídea
- Hemoptisis
- Acropaquias y Raynaud

DIAGNÓSTICO – ECOCARDIOGRAMA

- No patognomónico de EVO
- Regurgitación tricuspídea
- Disfunción cavidades derechas
- Exclusión cardiopatía izquierda
 - Dx diferencial edema pulmonar



DIAGNÓSTICO – CATETERISMO

- Indistinguible de otras causas de precapilar
- Presión enclavamiento es poco precisa en EVO
- Explica el riesgo de edema pulmonar
 - Fármacos dilatan preferentemente arteriolas y capilares
- Cuidado en realización test vasodilatador
 - No recomendado hacerlo de rutina

Tabla 1. Definición hemodinámica de la hipertensión pulmonar (Niza 2018)

Definición	Características	Grupos clínicos
HP precapilar	• PAPm > 20 mmHg • PCP ≤ 15 mmHg • RVP ≥ 3 UW	1, 3, 4 y 5
HAP poscapilar aislada	• PAPm > 20 mmHg • PCP > 15 mmHg • RVP < 3 UW	2 y 5
HP combinada pre y poscapilar	• PAP > 20 mmHg • PCP > 15 mmHg • RVP ≥ 3 UW	2 y 5

HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión de enclavamiento pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares.

DIAGNÓSTICO – TACAR

1. Aumento mediastínico por engrosamiento linfático
 2. Opacidades en vidrio deslustrado centrolobulillares
 3. Engrosamiento de septos interlobulillares
- *Ausencia de estos hallazgos no descartar diagnóstico*

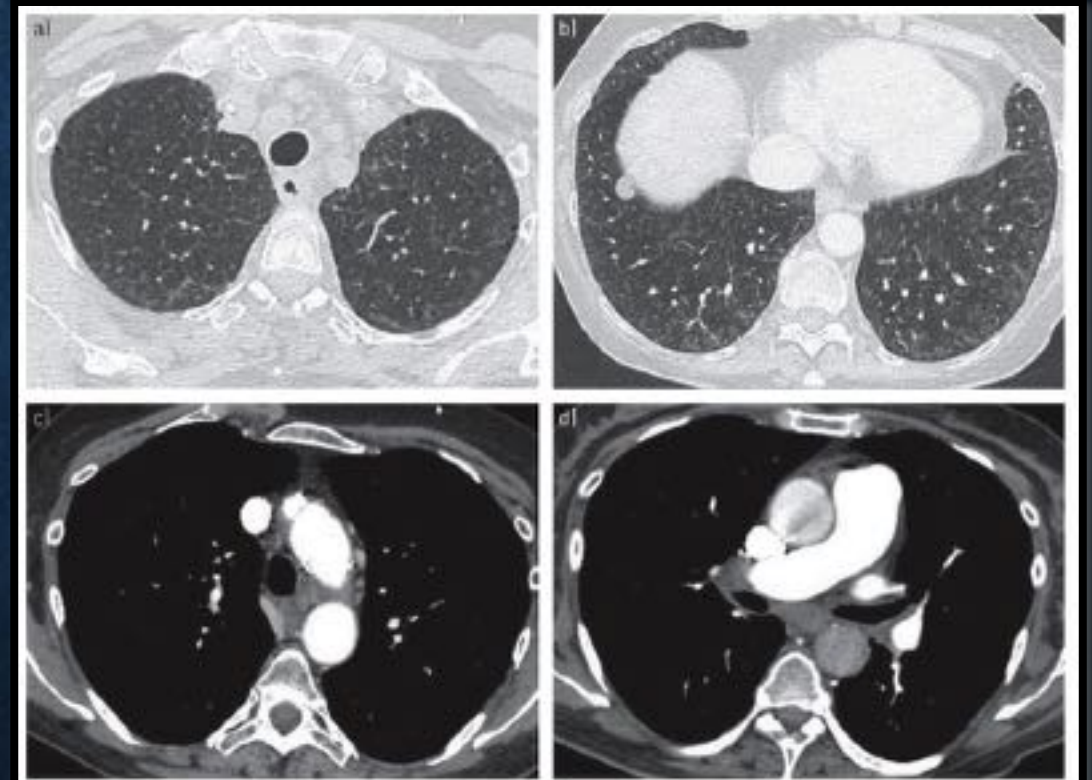


FIGURE 5 High resolution computed tomography features of pulmonary veno-occlusive disease. a, b) Presence of septal lines and centrilobular ground-glass opacities. c, d) latero-aortic and subcarinal lymph node enlargement.

DIAGNÓSTICO – PFR

- Volúmenes preservados
- Reducción importante de DLCO
 - Edema intersticial
- Mayor hipoxemia en reposo que en HTP idiopática

DIAGNÓSTICO – LBA

- Hemorragia alveolar oculta
 - Ausencia no descarta diagnóstico

DIAGNÓSTICO

- Biopsia es gold standard
- Contraindicada si clínica importante
 - **Mejor procedimientos no invasivos**



Tabla 3. Signos sospechosos de EVO/HCP

Pruebas funcionales respiratorias	• Marcado descenso de la DLCO (< 50%) • Hipoxemia grave
Hallazgos TCAR tórax	• Líneas septales • Vidrio deslustrado/nódulos centrolobulares • Adenopatías mediastínicas
Respuesta a tratamiento de la HAP	• Posible edema pulmonar
Genética	• Mutaciones en <i>EIF2AK4</i>
Exposición ocupacional	• Disolventes orgánicos (tricloroetileno)

DLCO: difusión de monóxido de carbono; EVO: enfermedad venooclusiva; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

- No terapias farmacológicas eficaces
- Soporte
 - Oxigenoterapia
 - Anticoagulación (no siempre → hemorragia oculta)
- Terapia dirigida (vasodilatadora + antiproliferativa):
 - Prostaciclina
 - Endotelina-1
 - Vías del NO



**RIESGO DE EDEMA
PULMONAR**

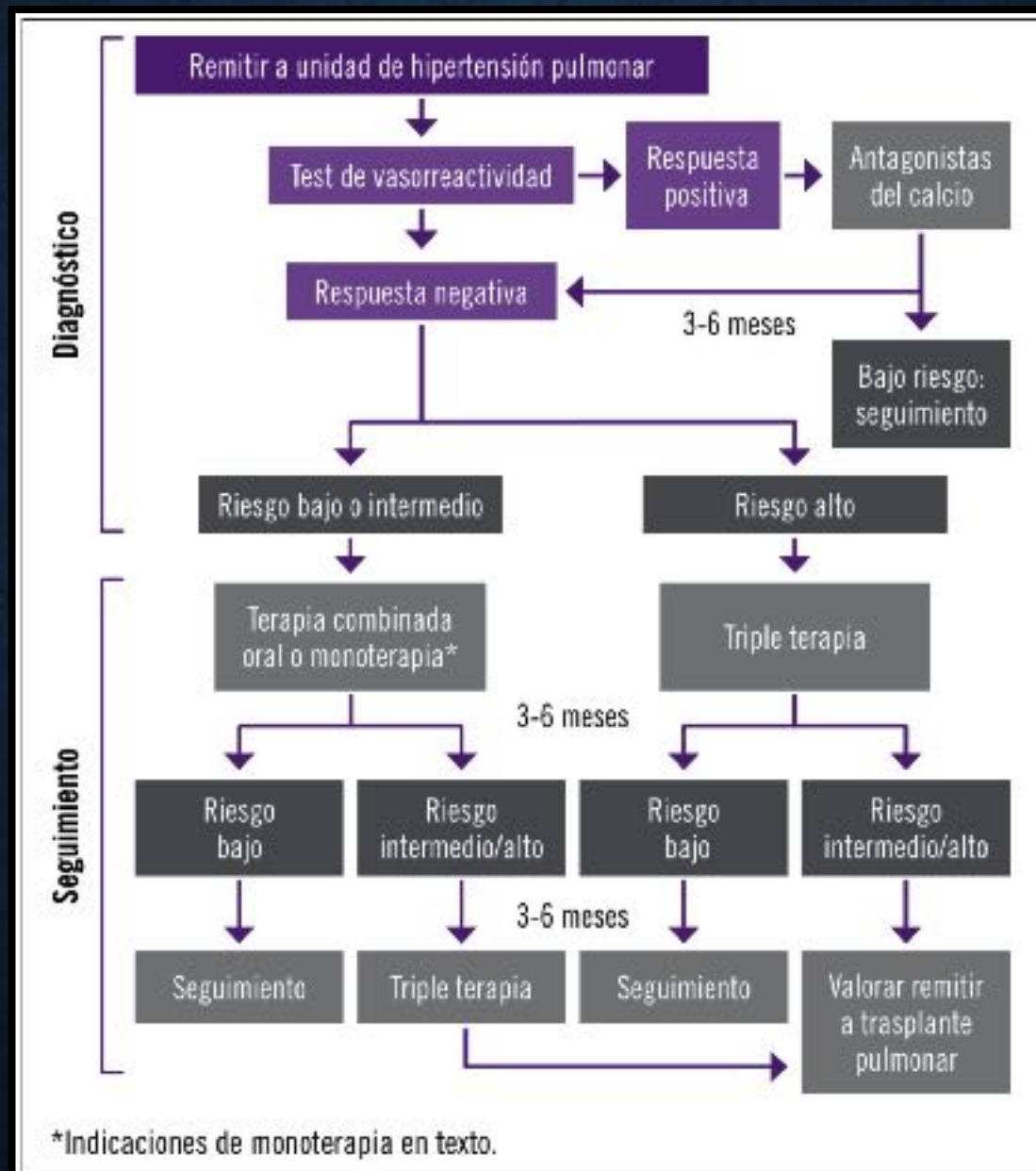


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (Niza, 2018).

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

- Terapia inmunosupresora
 - Dudosa eficacia
 - Recomendada únicamente en formas secundarias
 - LES, EMTC, esclerosis sistémica...
- **TRASPLANTE PULMONAR**
 - **Única terapia definitiva con posibilidad de supervivencia a largo plazo**
 - Derivación y lista de espera de forma temprana
 - Trasplante bilateral
 - No se ha visto recidiva histológica post-trasplante

PRONÓSTICO

- Progresión inexorable
- Pronóstico infausto
 - Peor incluso que otras formas de HTP
- 72% de fallecimientos en primer año tras diagnóstico
- 2 años entre primer síntoma y fallecimiento/trasplante pulmonar
- Necesaria alta sospecha y rápida derivación a unidad de referencia

CARACTERÍSTICAS: HTP *versus* EVO

	PAH	PVOD
Genetics		
Main gene mutation	<i>BMPR2</i> , <i>ACVRL1</i> , <i>ENG</i> , <i>KCNK3</i> , <i>CAV-1</i> , <i>SMAD9</i>	<i>EIF2AK4</i>
Genetic transmission	Autosomal dominant	Autosomal recessive
Epidemiology		
Estimated prevalence	15 cases per million	1-2 cases per million
Sex ratio	Female predominance (~2:1)	No sex predominance
Smoking	Possible association	More prevalent than idiopathic PAH
Occupational exposure	Absent	Organic solvent (trichloroethylene)
Risk factors		
Drugs and toxins	Anorexigens (aminorex, fenfluramine derivatives, benfluorex), dasatanib, interferon	Chemotherapy (alkylating agents)
Associated conditions	Connective tissue disease, congenital heart disease, HIV infection, portal hypertension	Connective tissue disease particularly in systemic sclerosis
Clinical examination		
Haemoptysis	Possible	Possible
Auscultatory crackles	Absent	Rare, except in presence of pulmonary oedema
Pleural effusions	Possible	Possible
Right heart catheterisation		
mPAP, PAWP, PVR	Increased mPAP, normal PAWP, increased PVR	Increased mPAP, normal PAWP, increased PVR
Acute vasoreactivity testing	~10% in idiopathic PAH (predicts long-term CCB response)	~10% (not a predictor of CCB response)
Pulmonary function		
FEV ₁ , FVC, TLC	Normal (possible mild reduction)	Normal (possible mild reduction)
DLCO, DLCO/VA	Normal or mildly reduced	Severe reduction
Resting P _{aO₂}	Normal or mildly reduced	Often severe reduction
Desaturation on exercise	Often present	Often severe reduction
Imaging		
Chest HRCT	Usually normal parenchyma	Centrilobular ground-glass opacities, septal lines, mediastinal lymph node enlargement
V/Q lung scan	Usually normal	Usually normal
Bronchoscopy		
BAL	Normal	Possible occult alveolar haemorrhage
Treatment		
Targeted PAH therapy	RCTs demonstrating improved haemodynamics, functional capacity and clinical outcomes	Risk of pulmonary oedema Conflicting data from small case series

mPAP: mean pulmonary artery pressure; PAWP: pulmonary artery wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; TLC: total lung capacity; DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; DLCO/VA: DLCO adjusted for alveolar volume; P_{aO₂}: arterial oxygen tension; HRCT: high-resolution computed tomography; V/Q: ventilation/perfusion; BAL: bronchoalveolar lavage; *BMPR2*: bone morphogenetic protein receptor type 2; *ACVRL1*: activin A receptor type II-like kinase 1; *ENG*: endoglin; *KCNK3*: potassium channel subfamily K member 3; *CAV-1*: caveolin 1; *EIF2AK4*: eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4; CCB: calcium channel blocker; RCT: randomised controlled trial.

CONCLUSIONES

- ✓ Enfermedad infradiagnosticada
- ✓ Necesario alto grado de sospecha para diagnóstico temprano
- ✓ Diagnóstico no-invasivo es posible
- ✓ Peor pronóstico que otras formas idiopáticas de HTAP
 - ✓ Diagnóstico lo más rápido posible
- ✓ Riesgo de edema pulmonar fatal al inicio del tratamiento
- ✓ Trasplante pulmonar única terapia realmente efectiva

BIBLIOGRAFÍA

- Protocolos: Nuevos retos en hipertensión pulmonar. Sociedad Española de Medicina Interna. 2019
- Montani D, Lau EM, Dorfmüller P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, Perros F, Nossent E, Garcia G, Parent F, Fadel E, Soubrier F, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2016 May;47(5):1518-34. doi: 10.1183/13993003.00026-2016. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27009171.
- Montani D, Girerd B, Jaïs X, Levy M, Amar D, Savale L, Dorfmüller P, Seferian A, Lau EM, Eyries M, Le Pavec J, Parent F, Bonnet D, Soubrier F, Fadel E, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med*. 2017 Feb;5(2):125-134. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30438-6. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28087362.
- Szturmowicz M, Kacprzak A, Szólkowska M, Burakowska B, Szczepulska E, Kuś J. Pulmonary veno-occlusive disease: pathogenesis, risk factors, clinical features and diagnostic algorithm - state of the art. *Adv Respir Med*. 2018;86(3). doi: 10.5603/ARM.2018.0021. PMID: 29960280.
- Pascual, J. C. R., María de Jesús, R., Cerda, R. C., & Blanhir, J. E. M. (2006). Vascular pulmonary reactivity test. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*, 65(S4), 43-50.