

Hemangiomas capilar pulmonar: una causa poco frecuente de hipertensión pulmonar

R. Bandrés Gimeno, J. González-Carreró^a, B. Iglesias^a, C. Vicente^a y M.L. Torres Durán

Servicios de Neumología y ^aAnatomía Patológica. Complejo Hospitalario Xeral-Cíes. Vigo.

La hemangiomas capilar pulmonar (HCP) es una causa rara de hipertensión pulmonar, caracterizada por la proliferación de capilares que infiltran las estructuras del parénquima pulmonar, particularmente las vénulas, pero también los bronquiolos, el intersticio y otras. Presentamos un caso de hemangiomas capilar pulmonar en un varón de 70 años. Se demostró la existencia de una hipertensión arterial pulmonar mediante ecocardiografía y cateterismo. La tomografía axial computarizada (TAC) torácica evidenció que el enfermo presentaba un enfisema grave, a pesar de los valores de la espirometría que reflejaban una obstrucción al flujo aéreo de grado leve. Desarrolló una disnea progresiva y una insuficiencia respiratoria con efecto *shunt* marcado hasta el fallecimiento. El diagnóstico patológico se realizó en la autopsia. Se observó una proliferación capilar en las paredes alveolares, que formaba en ocasiones ovillos que protruían en los espacios aéreos o rodeaban pequeños vasos y bronquiolos. Las células endoteliales de los vasos neoformados no evidenciaban atipias y las mitosis eran escasas. La negatividad de la técnica inmunohistoquímica del antígeno p53 y la baja tasa de proliferación celular evaluada por Ki67 no apoyaban la naturaleza neoplásica de la HCP, como se ha sugerido en algunos trabajos.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar. Hemangiomas capilar pulmonar.

Introducción

La hemangiomas capilar pulmonar (HCP), descrita por Wagenvoort et al¹ en 1978, es una enfermedad pulmonar de causa no conocida, caracterizada por la proliferación de capilares que infiltran, de forma difusa o parcheada, el intersticio pulmonar, las paredes de las vénulas y, en menor grado, las arterias, los bronquiolos y, ocasionalmente, la pleura y el pericardio. La infiltración por capilares se acompaña de cierto grado de fibrosis intersticial y de la íntima de los vasos afectados. Existe hemorragia local, macrófagos cargados de hemoderina y, a veces, pequeños trombos²⁻⁵. Es una causa poco frecuente de hipertensión pulmonar (HTP), consi-

Pulmonary capillary hemangiomas: a rare cause of pulmonary hypertension

Pulmonary capillary hemangiomas (PCH) is a rare cause of pulmonary hypertension characterized by capillary proliferation infiltrating the structures of the pulmonary parenchyma. Although veins are particularly involved, proliferation also affects bronchiolar, interstitial and other structures. We report a case of PCH in a 70-year-old man. Pulmonary artery hypertension was demonstrated by echocardiogram and angiography. Severe emphysema could be seen in a computed tomographic scan of the thorax, even though spirometric values indicated that airflow obstruction was mild. Dyspnea and respiratory insufficiency progressed with marked shunting until death. Tissue inspection at the autopsy revealed capillary proliferation in the alveolar walls with occasional oviform protrusions into air spaces or around small vessels and bronchioles. Endothelial cells in newly formed vessels were not atypical and mitosis was scarce; p53 expression was negative and Ki67 proliferation slight, indicating that PCH is not a neoplastic process as has sometimes been suggested.

Key words: Pulmonary hypertension. Pulmonary capillary hemangiomas.

derada como entidad propia en la clasificación de la hipertensión pulmonar de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶. Se han descrito unos 30 casos hasta el momento y se han comunicado varios casos en una familia⁷. Clínicamente, cursa con disnea progresiva, hemoptisis en un tercio de casos y, ocasionalmente, dolor pleurítico. No existe tratamiento eficaz, y evoluciona hacia la muerte por insuficiencia respiratoria. Algunos autores han sugerido una naturaleza neoplásica de la HCP^{1,3,5}.

Presentamos un nuevo caso en el que se realizó un estudio inmunohistoquímico que tiende a reforzar la hipótesis de que la proliferación vascular en la HCP no es de naturaleza neoplásica.

Observación clínica

Enfermo de 70 años de edad, que había presentado en los últimos 2 años disnea progresiva desde moderados a mínimos esfuerzos, sin tos, fiebre o deterioro general. Ex fumador desde hacía 17 años, de 33 paquetes-años de cigarrillos, trabajó en una fábrica de azufre durante 7 años.

Correspondencia: Dr. Rafael Bandrés Gimeno
Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Xeral-Cíes.
Pizarro 22. 36204 Vigo. Pontevedra.
Correo electrónico: rafaelbandres@yahoo.es

Recibido: 10-10-2001; aceptado para su publicación: 14-11-2001.

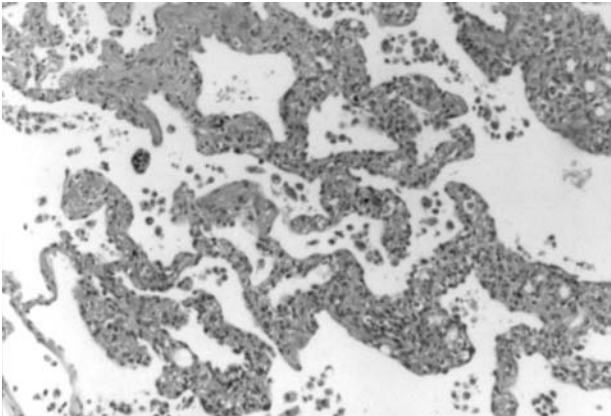


Fig 1. Parénquima pulmonar con alteraciones típicas de la hemangiomasia capilar pulmonar. Capilares proliferantes con al menos dos filas de luces vasculares en los tabiques interalveolares. Macrófagos con hemosiderina en los espacios aéreos (H-E, 100).

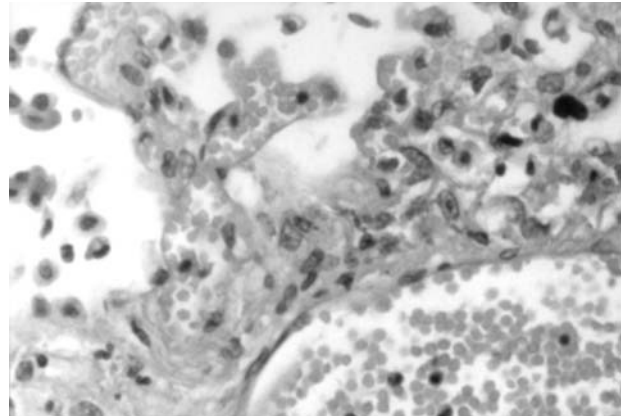


Fig 2. Vénula rodeada por la proliferación capilar, con hiperplasia intimal asociada y disminución del calibre luminal. (H-E, 250).

En la exploración física, los sonidos cardíacos estaban disminuidos y no había soplos. No había signos de fallo cardíaco, se oían crepitantes en ambas bases en la auscultación pulmonar. La presión arterial era de 100/60 mmHg. En la radiografía de tórax se veía una hiperinsuflación pulmonar, aumento del tamaño de las arterias pulmonares principales y un dudoso patrón intersticial lineal basal bilateral. La TAC torácica evidenciaba extensas áreas hiperlucentes, de predominio en ambos lóbulos superiores, por enfisema centrilobulillar, paraseptal, panlobular y paracatricial. Se objetivaron opacidades lineales apicales bilaterales cicatriciales y bronquiectasias de tracción. Existía también prominencia de la arteria pulmonar principal y de sus ramas.

En los análisis clínicos destacaban: hematocrito del 49%; hemoglobina de 17,2 g/dl; velocidad de sedimentación globular (VSG) 6 mm; leucocitos de 5.430/ l, enzima conversiva de la angiotensina de 16 U/l; alfa-1 antitripsina de 164 mg/dl; factor reumatoide de 40 U/ml; anticuerpos VIH 1 y 2 negativos; ANA, anti-ENA y anti-ADN negativos; anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) negativos, y prueba de Mantoux negativa.

Las pruebas funcionales respiratorias evidenciaban una obstrucción leve al flujo aéreo, un aumento de la capacidad pulmonar total, sin atrapamiento aéreo, y una grave alteración de la capacidad de difusión del CO: capacidad vital forzada (FVC): 5.340 ml (141%), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁): 3.240 ml (120%), FEV₁/FVC%: 61% (84%); TLC: 6.920 ml (121%); RV/TLC: 26% (64%); DLCO: 6,89 (30%) ml/min/mmHg, DLCO/Va: 1,09 (22%). La gasometría arterial revelaba hipoxemia leve, que se hizo grave en la evolución.

El ECG demostraba un ritmo sinusal, un eje QRS a 90° y ondas T negativas en V2 y V3. En la ecocardiografía existía una dilatación moderada de las cavidades derechas, una hipertrofia ventricular derecha y una insuficiencia tricuspídea leve. La estimación de la presión en la arteria pulmonar era de 55-60 mmHg. El ventrículo izquierdo no estaba dilatado ni hipertrofico, con una fracción de eyección de 0,58. Las válvulas mitral y aórtica no presentaban alteraciones. La gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión evidenciaba defectos combinados de ventilación y perfusión en las regiones apicales de ambos pulmones y en el tercio medio del izquierdo. El cateterismo derecho revelaba una presión en la arteria pulmonar (PAP) de 65/26 mmHg y una presión capilar en cuña (PCP) de 13 mmHg. No se detectaron en la aurícula derecha elevaciones de la saturación de O₂ de la hemoglobina, compatibles

con un *shunt* de izquierda a derecha. La arteriografía pulmonar era normal. En el cateterismo izquierdo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de 0,49 y la presión telediastólica de 10 mmHg. La coronariografía no evidenció alteraciones significativas. El gasto cardíaco era de 4,15 l/min.

Con el diagnóstico de probable hipertensión arterial pulmonar primaria se administró tratamiento con oxígeno continuo, diltiazem y profilaxis con acenocumarol. La evolución clínica fue desfavorable, con hipoxemia progresiva, sin hipercapnia. Desarrolló acropaquias en los dedos de las manos, hipotensión arterial, ingurgitación yugular y edemas recurrentes en miembros inferiores. El paciente falleció a los 18 meses después de la primera consulta.

Hallazgos patológicos

En la necropsia, el peso conjunto de los pulmones era de 1.100 g, con adherencias pleurales firmes en el hemitórax izquierdo. En el corte se apreciaba un enfisema grave panacinar, que afectaba predominantemente a los lóbulos superiores, con formación de bullas subpleurales, así como áreas parcheadas mal definidas de consolidación rojiza dispersas por todo el parénquima. Las arterias pulmonares de mayor calibre evidenciaban paredes engrosadas, con placas de ateroma en muchos puntos. Había discreta cardiomegalia (480 g) a expensas de cavidades derechas. Se tomaron múltiples secciones de cada pulmón, que fueron teñidas con hematoxilina-eosina, orceína, tricrómico de Masson y reticulina de Gordon. En las secciones seleccionadas se hicieron tinciones inmunohistoquímicas por el método de Avidina-Biotina-Peroxidasa, empleando un inmunoteñidor automático Nexes Ventana® tras recuperación antigénica.

Aunque en todas las secciones pulmonares estudiadas se observaba al menos un foco de proliferación vascular capilar, el grado de afectación era variable, con puntos de transición abruptos entre las áreas patológicas, más extensas en los lóbulos inferiores. El parénquima alveolar era de configuración habitual. En estas áreas se apreciaba una proliferación de capilares que se disponían agrupados, con no menos de dos filas de luces en las paredes alveolares y ocupando otros puntos del intersticio pulmonar (fig. 1), hallazgo morfológico que es diagnóstico, en el contexto clínico apropiado, de una HCP. Los capilares llegaban a formar nódulos u ovillos glomeruloides, que protruían en los espacios aéreos y tendían a rodear o englobar vasos de pequeño calibre, principalmente vénulas y algunos bronquiolos (fig. 2). Este proceso se acompañaba de

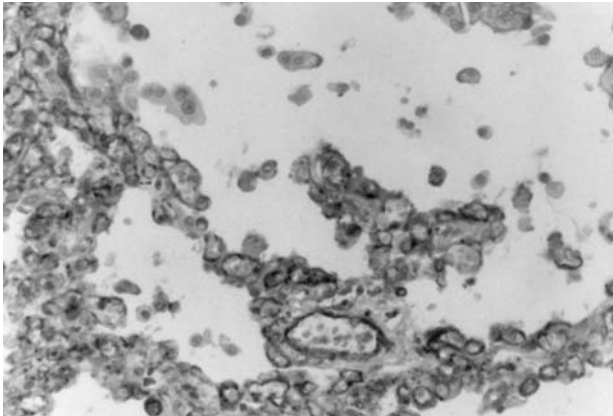


Fig 3.

hiperplasia de la muscular e íntima en algunos de los vasos afectados, con obstrucción casi completa de la luz en vénulas ocasionales. Las células endoteliales de los capilares proliferantes tenían núcleos no atípicos, aunque existían algunas células con núcleos mayores algo hiper cromáticos. En estos vasos las mitosis eran casi inexistentes. Había macrófagos con hemosiderina en los espacios aéreos. En las arterias pulmonares musculares de mayor calibre se apreciaba una hipertrofia medial con fibrosis intimal celular. No se observaban lesiones plexiformes u otros datos de arteriopatía pulmonar primaria, ni tampoco había evidencias macro o microscópicas de enfermedad tromboembólica. No se encontraron manifestaciones extratorácicas de hemangiomatosis capilar.

El estudio inmunohistoquímico demostraba la fuerte expresión, en los capilares proliferantes, de los marcadores de las células endoteliales CD31 y CD34, tinción que ayuda a identificar los focos donde esta proliferación es incipiente o las vénulas que están englobadas por los capilares. Por otra parte, otros estudios tienden a ratificar la opinión de que la HCP es un proceso de naturaleza reactiva, no neoplásica, dado que el porcentaje de células endoteliales con núcleos teñidos para el antígeno de proliferación Ki67 es mínimo y la inmunotinción para p53 es negativa.

Discusión

La HCP es una causa infrecuente de HTP, que se cree generada por la obstrucción que ocasiona la proliferación capilar en las vénulas infiltradas, motivo por el que se la ha considerado como una enfermedad venooclusiva secundaria². El diagnóstico es difícil y con frecuencia se obtiene en la autopsia. A menudo se sospecha un tromboembolismo pulmonar^{2,4,5}, una enfermedad venooclusiva pulmonar³, una fibrosis pulmonar intersticial^{3,8} o una hemosiderosis pulmonar idiopática^{1,4}, incluso después del examen patológico del tejido, pero en ninguna de estas enfermedades existe proliferación capilar. En este caso se sospechó la existencia de una enfermedad vascular pulmonar ante la presencia de disnea, ausencia de una obstrucción importante al flujo aéreo o de enfermedad restrictiva, y por la alteración grave de la capacidad de difusión del CO.

Clásicamente se ha considerado que en la HTP precapilar la espirometría es normal⁹. Sin embargo, se ha

descrito un defecto ventilatorio restrictivo en la HTP primaria¹⁰. En los casos de HCP descritos en los que se mencionan pruebas funcionales respiratorias se encuentra un patrón restrictivo^{2,8} y uno obstructivo-restrictivo⁵. En este enfermo, existía una discordancia entre los valores de la espirometría y la gravedad del enfisema, evaluado por la TAC de alta resolución y confirmado en la necropsia. Es posible que la proliferación capilar pulmonar haya modificado las propiedades elásticas del pulmón, haciéndolo más rígido, como se observó en un caso estudiado con una curva presión-volumen², compensando la pérdida de elasticidad propia del enfisema, manteniendo los valores de FEV₁ en el límite alto de la normalidad.

No son propias del enfisema pulmonar una clínica y una evolución como las de este caso, con hipoxemia progresiva sin hiper capnia, precisando concentraciones elevadas de O₂. Aunque en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica la presión arterial pulmonar se correlaciona inversamente con la hipoxemia y no con el FEV₁, las cifras de presión en la arteria pulmonar suelen estar sólo ligeramente elevadas, con presión sistólica media de 30 ± 10 mmHg^{11,12}.

Destaca, asimismo, la PCP algo elevada, a diferencia de los casos de HCP publicados. Esto puede deberse a una disfunción ventricular izquierda, fenómenos venooclusivos en las venas de mayor calibre con flujo sanguíneo conservado entre el extremo del catéter y el lugar de la obstrucción^{2,13}, o bien a un defecto de medición. La ausencia de una enfermedad valvular, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal en dos ecocardiografías, la presión telediastólica normal en el cateterismo izquierdo y la coronariografía sin alteraciones hacen poco probable que la PCP esté elevada por una disfunción ventricular izquierda. Tampoco se encontraron fenómenos venooclusivos. Por todo ello, creemos que la principal causa de los síntomas, alteraciones del intercambio gaseoso y hemodinámicas de este paciente se debieron a la HTP precapilar.

La histopatología de esta enfermedad es muy característica, aunque se ha encontrado un 5,7% de casos con focos pulmonares pequeños de HCP en una serie de autopsias consecutivas en pacientes sin evidencias clínicas de hipertensión pulmonar¹⁴. Por ello, este hallazgo debe interpretarse junto con las manifestaciones clínicas. El rasgo de mayor valor diagnóstico es la presencia de, al menos, una fila de capilares por cada una de las dos vertientes de las paredes alveolares³. A medida que la proliferación avanza, se forman nódulos de capilares en el intersticio, que pueden proyectarse hacia los espacios aéreos. En la mayoría de los casos los capilares rodean algunas arteriolas o vénulas pulmonares, así como bronquiolos. La invasión de las paredes de las vénulas puede determinar su oclusión, sobre todo si se acompaña de fibrosis de la íntima. Éste es el mecanismo que se invoca como causante de la hipertensión pulmonar¹⁵. La obstrucción fibrosa de venas, por tanto, puede identificarse tanto en la HCP como en la enfermedad venooclusiva pulmonar, pero tan sólo en aquella existirá proliferación capilar, que será más evidente en las tinciones de reticulina o con marcadores inmunohistoquímicos de endote-

lio. Sin embargo, no parece que sea necesario que haya oclusión de los vasos pulmonares por capilares para sostener el diagnóstico de una HCP.

La causa de la HCP es desconocida. Se ha propuesto tanto una naturaleza neoplásica o hamartomatosa como que la proliferación capilar es puramente reactiva. La casi total ausencia de atipia citológica o de mitosis en las células endoteliales de los vasos proliferantes sugiere que la lesión no es neoplásica, correspondiendo más probablemente a una angiogénesis descontrolada en respuesta a mediadores no identificados. En nuestro caso, la tasa inmunohistoquímica de proliferación, evaluada a través de Ki67, fue extremadamente baja. La inmunotinción para p53, positiva en un alto porcentaje de lesiones neoplásicas, también fue negativa. Estos datos, aunque no son concluyentes, tienden a apoyar la hipótesis de que el proceso es reactivo. El hallazgo de focos pequeños indistinguibles de la HCP en pacientes sin datos de hipertensión pulmonar¹⁴ sugiere que la HCP puede ser un proceso evolutivo que acaba siendo clínicamente significativo si progresa el tiempo suficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wagenvoort CA, Beetstra A, Spijker J. Capillary haemangiomas of the lungs. *Histopathology* 1978;2:401-6.
2. Magee F, Wright JL, Michael Kay J, Peretz D, Donevan R, Churg A. Pulmonary capillary hemangiomas. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:922-5.
3. Tron V, Magee F, Wright JL, Colby T, Churg A. Pulmonary capillary hemangiomas. *Hum Pathol* 1986;17:1144-50.
4. Faber CN, Yousem SA, Dauber JHB, Griffith BP, Hardesty RL, Paradis IL. Pulmonary capillary hemangiomas. A Report of Three Cases and Review of the Literature. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:808-13.
5. Eltorkey MA, Headley AS, Winer-Muram H, Garrett HE, Griffin JP. Pulmonary capillary hemangiomas: A Clinicopathologic Review. *Ann Thorac Surg* 1994;57:772-6.
6. Rich S, editor. Primary pulmonary hypertension. Executive Summary from the World Symposium. Primary Pulmonary Hypertension. World Health Organization, 1998.
7. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP, Wang NS, Fitch N, Schlesinger RD, Guerraty A. Familial pulmonary capillary hemangiomas resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1988;109:106-9.
8. Vevaina JR, Mark EJ. Thoracic hemangiomas masquerading as interstitial lung disease. *Chest* 1988;93:657-9.
9. Williams MH, Adler JJ, Colp C. Pulmonary function studies as an aid in the differential diagnosis of pulmonary hypertension. *Am J Med* 1969;47:378.
10. Horn M, Ries A, Neveu C, Moser K. Restrictive ventilatory pattern in precapillary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:163-5.
11. Boushy SF, North LB. Hemodynamic changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1977;72:565-70.
12. Wetzenblum E, Hirth C, Duclon A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981;36:752-8.
13. Weed HG. Pulmonary "capillary" wedge pressure not the pressure in the pulmonary capillaries. *Chest* 1991;100:1138-40.
14. Havlik DM, Massie LW, Williams WL, Crooks LA. Pulmonary capillary hemangiomas-like foci. An autopsy study of 8 cases. *Am J Clin Pathol* 2000;113:655-2.
15. Katzenstein AA. Pulmonary hypertension and other vascular disorders. *Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1997; p. 322-60.