



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Actualización en fibrosis pulmonar idiopática

Caso clínico

Fibrosis pulmonar familiar

Gemma María Mora Ortega

Sección de Neumología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

Caso clínico

Varón de 65 años, jardinero de profesión, que acude a consulta remitido desde su centro de atención primaria por disnea de esfuerzo de un año de evolución que había aumentado en últimos meses hasta hacerse de esfuerzos moderados, acompañado de tos seca no productiva. Entre sus antecedentes personales destacaba una hipertensión arterial controlada con dieta y una historia de tabaquismo de 30 paquetes-año hasta hacía 5 años. Entre sus antecedentes familiares refería un hermano fallecido hacia 3 años (66 años de edad) por fibrosis pulmonar, así como el fallecimiento de su padre a los 55 años por una enfermedad pulmonar no filiada. A la exploración física destacaba una auscultación pulmonar con crepitantes secos bibasales y una saturación basal de oxígeno del 95%. Entre los pruebas complementarias que se realizaron destacaban: una radiografía de tórax donde se evidenció un patrón intersticial bilateral de predominio en bases pulmonares, motivo por el que se amplió el estudio con una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) torácica que mostró un engrosamiento de los septos intralobulillares e interlobulillares de predominio periférico, subpleural, que afectaba fundamentalmente a campos medios e inferiores, de mayor predominio bibasal, apreciándose de forma asociada panalización subpleural bibasal periférica y alguna bronquiectasia por tracción (fig. 1A y B). Se amplió el estudio con un análisis de sangre básico y un estudio de autoinmunidad, que estaban dentro del rango de la normalidad, y unas pruebas de función pulmonar que mostraban un trastorno ventilatorio restrictivo leve con difusión de monóxido de carbono levemente disminuida (capacidad vital forzada [FVC]: 2.280 ml [77%]; volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁]: 1.060 ml [91%]; FEV₁/FVC: 90%; capacidad de difusión del monóxido de carbono [DLCO]: 12,39 ml/min/mmHg [69%]; capacidad pulmonar total [TLC]: 4.120 ml [75%]). La gasometría arterial mostraba una discreta hipoxemia (pO₂: 76 mmHg; pCO₂: 39 mmHg, y pH: 7,44). En la prueba de la marcha de 6 min detectamos una SaO₂ inicial del 96%, una SaO₂ final del 89% y la distancia recorrida de 577 m.

Con las pruebas realizadas se estableció el diagnóstico de sospecha de fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Para descartar otras patologías

se realizó una fibrobroncoscopia en la que se obtuvieron muestras microbiológicas y anatomopatológicas. Los resultados microbiológicos del aspirado y del lavado broncoalveolar fueron negativos para bacterias, micobacterias y hongos. El análisis citológico del lavado broncoalveolar mostró un recuento celular dentro de la normalidad. El estudio anatomopatológico de las muestras de biopsia transbronquial detectó un parénquima pulmonar con abundantes macrófagos en las luces alveolares y fibrosis de los tabiques alveolares. No se evidenciaron eosinófilos ni neutrófilos. Tampoco había membranas hialinas, edema ni granulomas.

Con estos datos se estableció el diagnóstico de FPI, dado que cumplía todos los criterios clínicos y radiológicos, quedando razonablemente excluida cualquier otra patología responsable de dicho cuadro. Dada la escasa afectación clínica y funcional del paciente se decidió realizar un seguimiento clínico, funcional y radiológico con revisiones programadas cada 3-6 meses. En los primeros 18 meses de seguimiento, el paciente permaneció estable clínicamente y sin evidencia de empeoramiento funcional ni radiológico.

A los 2 años de seguimiento, el paciente comienza a referir un significativo aumento de la disnea (moderados-mínimos esfuerzos) acompañado de tos seca persistente. En ese momento, las pruebas de función pulmonar sufrieron un empeoramiento pasando a mostrar un patrón restrictivo grave con un defecto de la difusión de monóxido de carbono muy grave (FVC: 1.630 ml [56%]; TLC: 3.030 ml [55%]; DLCO: 7,04 ml/min/mmHg [35%]). En la prueba de la marcha de los 6 min destacó la marcada desaturación de oxígeno, inicial del 91% y final del 78%, con una distancia recorrida de 350 m. Se le repitió la TCAR torácica que mostró un empeoramiento significativo, con mayor área de panalización en las bases pulmonares, de claro predominio en el lado derecho, con pérdida de volumen asociada y sin infiltrados en vidrio deslustrado, siendo descartado la tromboembolia pulmonar (fig. 2A y B). En ese momento se procedió a repetir la fibrobroncoscopia con el fin de descartar infección añadida. Con estos resultados se asumió el diagnóstico de progresión de la enfermedad, por lo que se planteó al paciente iniciar tratamiento con glucocorticoides orales asociado a inmunodepresor. La respuesta al tratamiento no fue efectiva en el seguimiento, por lo que a los 8 meses se decidió su retirada.

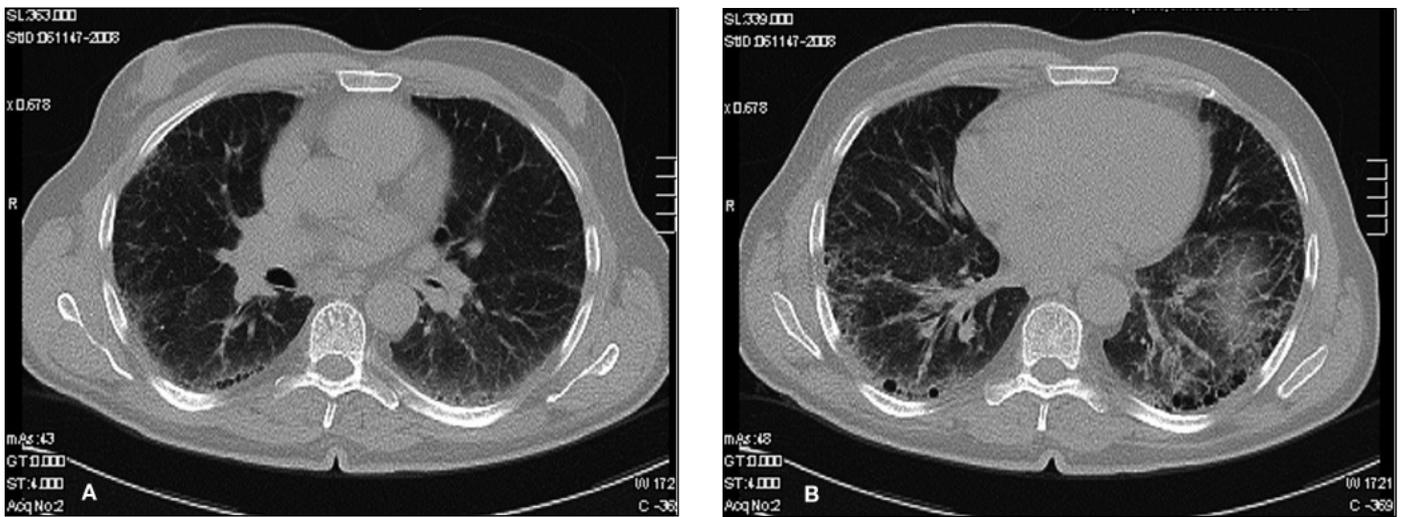


Figura 1 A y B) Tomografía computarizada de alta resolución torácica en el momento del diagnóstico de la enfermedad, donde se observa engrosamiento de los septos intralobulillares e interlobulillares de predominio periférico, subpleural y bibasal con pequeñas áreas de panalización.

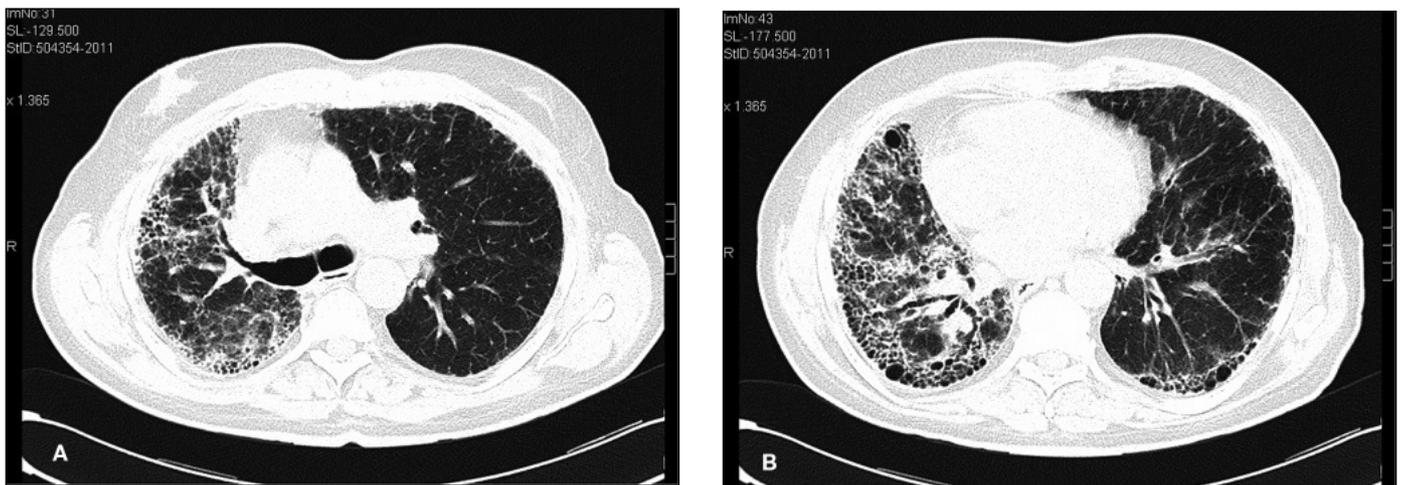


Figura 2 A y B) Tomografía computarizada de alta resolución torácica a los 2 años de seguimiento, donde se observan extensas áreas de panalización, sobre todo en el pulmón derecho.

Discusión

Se describe un caso de FPI con componente familiar en un paciente con 2 familiares de primer grado afectados por dicha enfermedad.

La FPI es una enfermedad intersticial que se caracteriza por disnea progresiva, crepitantes secos bilaterales y aparición de infiltrados intersticiales bibasales con trastorno restrictivo e hipoxemia. Su expresión anatomopatológica es la neumonía intersticial usual (NIU). Los síntomas iniciales aparecen en la 6-7.^a décadas de la vida. Las opciones de tratamiento son escasas, por lo que la supervivencia media desde el diagnóstico es de 2-6 años.

La etiología de la enfermedad sigue siendo desconocida. Se considera que en su patogenia están implicados tanto factores genéticos como ambientales. Entre los factores ambientales implicados más importantes están el humo del tabaco y otros factores ocupacionales, como exposición a maderas y metales. La relevancia de los factores genéticos en la etiología de la FPI está fundamentada en la existencia de formas familiares de la enfermedad. Hay estudios que han demostrado que factores externos, como por ejemplo el humo del tabaco, en individuos genéticamente predispuestos, con historia familiar, contribuyen al desarrollo y progresión de la enfermedad. Se ha estimado que entre el 0,5 y el 3,7% de los casos de FPI son familiares, aunque hay estudios publicados con incidencias mayores, como

el de Lawson et al donde en una pequeña serie de paciente de un programa de trasplante pulmonar el 19% tenía historia familiar de FPI¹⁻³.

La FPI familiar (FPIF) se define basándose en los siguientes criterios: hallazgos clínicos compatibles con FPI, y hallazgos radiológicos e histológicos compatibles con NIU en al menos 2 o más miembros de una misma familia¹⁻³.

Aunque el modelo de transmisión genética de la FPIF no está bien definido, se cree que tiene una herencia autosómica dominante con una penetrancia variable¹⁻⁴. Existen diversos estudios basados en la identificación de las alteraciones genéticas implicadas en la aparición de FPIF, siendo la mutación del gen que codifica la proteína C del surfactante el más estudiado, de hecho se ha probado su relación con una alteración en la síntesis de surfactante, lo que favorecería una mayor predisposición a desarrollar la enfermedad^{2,3,5}. Recientemente, también se ha encontrado una mutación en el gen de la ABCA3 que aparece en el 8-10% de los casos familiares, especialmente en niños y adultos jóvenes⁵. Otras mutaciones son las de los genes de la telomerasa, *TERT/hTERC*, que están relacionados con el 8-15% de los casos de FPIF⁵.

Se han comparado los hallazgos clínicorradiológicos y anatomopatológicos de los casos de FPIF con los de FPI esporádica, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos, excepto en la edad

de presentación de la enfermedad, que es más temprana en los casos de FPIF (edad media de 55 años en paciente con FPIF frente a 68 años en pacientes con FPI esporádica)^{2,4}. En el caso que presentamos, esta característica diferencial no se cumplía ya que la edad de presentación en nuestro paciente está dentro del rango de la edad de presentación de la enfermedad.

Otras diferencias observadas son la menor incidencia de patrón radiológico en panal de abeja y adenopatías en pacientes con FPIF. Además parece que hay menos predominio en los lóbulos inferiores⁴. El hallazgo anatomopatológico en la biopsia pulmonar de estos pacientes es de NIU y, por tanto, superponible a los pacientes con FPI esporádica, aunque hay estudios realizados en familias con FPIF en los cuales se han encontrado distintas histologías de neumonías intersticiales idiopáticas en las biopsias pulmonares realizadas a sus miembros⁴.

La supervivencia de los pacientes con FPIF es baja y similar a la de los pacientes con FPI esporádica (2,4 años en FPIF frente a 2,78 años en FPI esporádica)^{2,4}. Dada esta baja supervivencia y la ausencia de pruebas genéticas establecidas es muy importante, para establecer el diagnóstico, que se disponga de los datos de la historia familiar así

como llevar a cabo un *screening* clínico que permita la detección precoz de los miembros de una misma familia afectados por la enfermedad que sean subsidiarios de tratamiento.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. García-Sancho C, Buendía-Roldán I, Fernández-Plata MR, Navarro C, Pérez-Padilla R, Vargas MH, et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2011;105:1902-7.
2. Allam JS, Limper AH. Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease? *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12:312-7.
3. Lawson WE, Loyd JE. The genetic approach in pulmonary fibrosis: can it provide clues to this complex disease? *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:345-9.
4. Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest.* 2005;127:2034-41.
5. Chibbar R, Gjevre JA, Shih F, Neufeld H, Lemire EG, Fladeland DA, et al. Familial interstitial pulmonary fibrosis: a large family with atypical clinical features. *Can Respir J.* 2010;17:269-74.