



Nota clínica

## Estudio clínico y molecular de 4 casos de hipertensión pulmonar asociada a sarcoidosis



Adolfo Balloira Villar<sup>a,\*</sup>, Guillermo Pousada Fernández<sup>b</sup>,  
Marta Núñez Fernández<sup>a</sup> y Diana Valverde Pérez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

<sup>b</sup> Departamento de Genética, Bioquímica e Inmunología, Facultad de Biología, Universidad de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 26 de febrero de 2014

Aceptado el 31 de marzo de 2014

On-line el 18 de junio de 2014

#### Palabras clave:

Hipertensión pulmonar  
Sarcoidosis  
Mutaciones

### R E S U M E N

La sarcoidosis es una enfermedad pleomórfica que en ocasiones puede presentar hipertensión pulmonar (HP). Existe poca información sobre la asociación de estas 2 enfermedades, en muchos casos de pequeñas series de pacientes enviados para trasplante. Presentamos 4 casos con afectación pulmonar leve en los que se realizó cateterismo derecho y se utilizó tratamiento específico para HP. Tras consentimiento informado, se hizo un estudio genético que mostró mutaciones en genes relacionados con HP en 3 pacientes. Se trata del primer estudio que proporciona información genética en este tipo de HP.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Clinical and Molecular Study of 4 Cases of Pulmonary Hypertension Associated With Sarcoidosis

#### A B S T R A C T

Sarcoidosis is a pleomorphic disease that can present with pulmonary hypertension (PH). What little information is available about the association of these two diseases comes mainly from small series of patients scheduled for transplant. We present 4 cases of mild pulmonary involvement in whom right catheterisation was performed and PH-specific therapy was administered. After obtaining written consent, a genetic study was performed that showed mutations in PH-related genes in 3 of the patients. This is the first study of its kind to yield genetic information for this type of PH.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

Pulmonary hypertension  
Sarcoidosis  
Mutations

### Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) puede presentarse como una enfermedad aislada, en la mayor parte de los casos sin causa definida, o bien asociada a otras enfermedades o agentes exógenos, ya sean tóxicos o fármacos. El grupo 5 de la última clasificación clínica de la enfermedad del Niza agrupa las HP con mecanismos poco claros, englobando enfermedades o situaciones muy dispares con patogenia, pronóstico y tratamiento también muy diferentes<sup>1</sup>, entre las cuales se incluye la HP asociada a sarcoidosis, enfermedad

muy pleomórfica. Existe poca información respecto a la incidencia, las alteraciones subyacentes, la presentación clínica y la respuesta terapéutica de este tipo de HP, en muchos casos a partir de pacientes enviados a centros de referencia de trasplante pulmonar o bien con diagnóstico realizado exclusivamente por ecocardiografía<sup>2,3</sup>. Al igual que otras enfermedades pulmonares crónicas que pueden progresar hasta la insuficiencia respiratoria, en los estadios fibróticos avanzados de la sarcoidosis es frecuente la presencia de una HP, en general leve o moderada, que suele impactar poco en el pronóstico<sup>4</sup>. Completamente diferente es la HP que se observa en situaciones con menor afectación pulmonar, que sí parece asociarse a una supervivencia significativamente peor y quizá podría beneficiarse de un tratamiento específico. No se correlaciona con la gravedad de la enfermedad pulmonar subyacente, pudiendo

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [adolfo.balloira.villar@sergas.es](mailto:adolfo.balloira.villar@sergas.es) (A. Balloira Villar).

**Tabla 1**  
Características de los pacientes

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad (años)	62	57	48	59
Sexo	M	V	V	V
Años de evolución	6	5	5	4
CF	III	III	III	IV
FVC (%)	97	88	89	97
DLCO (%)	42	39	40	11
T6M (m)	260	425	366	190

Edad: en el momento del diagnóstico de la HP.

Años de evolución: desde el diagnóstico de sarcoidosis hasta el diagnóstico de HP. CF: clase funcional; DLCO: difusión de CO en porcentaje sobre el valor normal; FVC: capacidad vital forzada en porcentaje sobre el valor normal; M: mujer; T6M: distancia recorrida en 6 min en el momento del diagnóstico; V: varón.

aparecer incluso sin alteraciones radiológicas pulmonares, habiéndose propuesto diferentes causas para su desarrollo, como destrucción del lecho vascular, compresión de los vasos pulmonares por adenopatías o vasoespasmos<sup>5</sup>. En este trabajo presentamos una serie de 4 pacientes diagnosticados por cateterismo derecho de HP asociada a sarcoidosis, en los cuales se utilizaron fármacos vasodilatadores pulmonares.

### Observación clínica

Entre enero de 2004 y enero de 2013, 4 pacientes (3 varones y una mujer) fueron vistos en nuestra Unidad de HP con diagnóstico de sarcoidosis mediante biopsia transbronquial y sospecha de HP. Solo uno de los pacientes (caso 4) tenía afectación extrapulmonar, consistente en varias lesiones nodulares cutáneas localizadas en ambos antebrazos, cuya biopsia mostró una histología compatible con granulomas de tipo sarcoide. Las características clínicas de los pacientes pueden verse en la [tabla 1](#). El diagnóstico de sarcoidosis había precedido a la aparición de HP una mediana de 5 años (4–6). El síntoma inicial fue disnea de esfuerzo con una progresión rápida (tiempo hasta el diagnóstico, 5–8 meses). Tres pacientes se encontraban en clase funcional (CF) III y uno en CFIV. El lavado broncoalveolar realizado en 2 pacientes (2 y 3) mostró linfocitosis con predominio de linfocitos CD4+. Los volúmenes pulmonares fueron normales o casi normales en todos los casos. La difusión de CO por respiración única (DLCO) osciló entre el 11 y el 42% de los valores teóricos, con una disminución significativa respecto a los valores previos al inicio de la HP (mediana, 28% del valor teórico). El TC torácico mostraba adenopatías de tamaño inferior a 3 cm en todos los casos, con una afectación intersticial leve o moderada en 3 de ellos, consistente en micronódulos peribroncovasculares en los casos 2 y 3 y fibrosis de predominio en zonas medias en el caso 4. En ninguno de los pacientes se detectó la presencia de trombos en las arterias pulmonares. Todos estaban recibiendo tratamiento con esteroides orales (10–20 mg/día de prednisona o equivalente). La presión arterial pulmonar sistólica estimada por ecocardiografía osciló entre 68 y 105 mmHg, sin alteraciones significativas en el corazón izquierdo en ninguno de los pacientes. La distancia recorrida en 6 min varió ampliamente. Los parámetros hemodinámicos obtenidos en el cateterismo diagnóstico pueden verse en la [tabla 2](#). En todos los casos se trataba de una HP severa con valores de presión arterial pulmonar media (PAPm) superiores a 50 mmHg. Dos casos correspondieron a HP precapilar, y en los otros 2 probablemente se trataba de una enfermedad mixta, pre y poscapilar.

En 3 casos se inició tratamiento con bosotán 125 mg/12 h (casos 1, 2 y 3) y en otro con tadalafilo 40 mg/24 h. Inicialmente se observó respuesta favorable (mejoría de una CF y una media de 80 m en el test de 6 min) en 3 pacientes (casos 1, 3 y 4), aunque fue preciso añadir un nuevo fármaco por empeoramiento en los casos 1 y

**Tabla 2**  
Datos del cateterismo diagnóstico

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
PAPm (mmHg)	53	54	54	52
PAPs (mmHg)	105	77	80	90
PCP (mmHg)	19	12	19	15
IC (l/min/m <sup>2</sup> )	2,21	2,3	2,4	2,36
RVP (U Wood)	8,72	7,9	7,1	8,96
Test vasodilatador	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

IC: índice cardíaco; PAPm: presión arterial pulmonar media; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares.

4 a los 5 y 7 meses, respectivamente: caso 1 sildenafil 40 mg/8 h y caso 4 ambrisentan 5 mg/24 h, obteniendo mejoría solo el caso 4. El caso 2 apenas tuvo respuesta, por lo que se añadió sildenafil y posteriormente treprostinil subcutáneo, con progresivo empeoramiento, por lo que se incluyó en lista de trasplante pulmonar (36 meses tras el diagnóstico). Fallecieron 2 pacientes: caso 1 a los 29 meses del diagnóstico por progresión de la enfermedad vascular, y caso 4 a los 9 meses (muerte súbita). El caso 3 se encuentra en CFII en monoterapia después de 57 meses de seguimiento.

Tras consentimiento informado se realizó un estudio genético en los 4 pacientes. El caso 1 presentaba una mutación patogénica en el gen *BMPR2* (*Bone Morphogenetic Protein Receptor 2*), c.1467G>A (p.E489E). El caso 2 tenía una mutación también con potencial patogénico, c.622G>T (p.E208\*) en el gen *KCNA5* (*potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 5*), uno de los canales del potasio dependientes de voltaje que se ha implicado en la patogenia de la HP<sup>6</sup>. El caso 4 era portador de otra mutación patogénica en *BMPR2*, c.484G>C (p.A162P).

### Discusión

Presentamos 4 pacientes con HP asociada a sarcoidosis, incluyendo datos clínicos, respuesta terapéutica y estudio genético. Se trata de la primera serie de estas características publicada en nuestro país. La prevalencia de HP en esta enfermedad no es bien conocida, habiéndose comunicado un amplio abanico de valores que van desde el 5 hasta el 74%, estos últimos siempre en pacientes con enfermedad muy grave enviados para valoración de trasplante pulmonar<sup>7</sup>. Un estudio prospectivo de un único centro con 111 pacientes diagnosticados de sarcoidosis, mediante un protocolo que incluía cateterismo derecho tras sospecha ecocardiográfica, solo encontró 5 casos con HP, uno de ellos poscapilar<sup>8</sup>. Aunque la patogenia no es bien conocida, se sabe que la presencia de granulomas sarcoideos en la pared de los vasos pulmonares ocurre con una frecuencia superior al 60%<sup>9</sup>, habiéndose publicado algún caso que simulaba una enfermedad pulmonar venooclusiva<sup>10</sup>. Debido a la afectación cardíaca y/o venosa la HP puede tener componente tanto precapilar como, en el 30% de los casos, poscapilar, lo que sucedía en 2 de nuestros pacientes. El diagnóstico ocurre más frecuentemente en la sexta década de la vida, sin predominio por uno u otro sexo. La disnea suele ser el síntoma inicial, con una supervivencia media algo inferior a 6 años<sup>11</sup>. Dados los escasos estudios publicados no se dispone de mucha información respecto a qué variables podrían estar asociadas al desarrollo de HP. Sí parece bastante claro que puede presentarse con cualquier grado de afectación pulmonar. Tampoco hay datos sobre la relación con formas extrapulmonares. Nuestros 4 pacientes tenían escasa enfermedad pulmonar y volúmenes prácticamente normales en el momento del diagnóstico de la HP. Se ha observado que un mayor grado de fibrosis pulmonar conlleva peor pronóstico, aunque es difícil separar el impacto de la HP y la propia fibrosis. Ninguno de nuestros pacientes tenía afectación fibrótica importante, estando condicionado el fallecimiento o trasplante sin duda por la HP.

Se desconoce el posible papel del tratamiento con esteroides en la evolución de la HP asociada a sarcoidosis, existiendo algunos datos contradictorios. En los pocos casos publicados con diversos fármacos específicos para HP, en general suele haber mejoría hemodinámica, sobre todo las resistencias vasculares pulmonares y el gasto cardíaco, reducción de péptidos natriuréticos, aumento de la distancia caminada en el test de 6 min en torno a 45–55 m con amplia variabilidad y resultados dispares en la CF. No existen datos comparativos de supervivencia. Solo uno de nuestros 4 pacientes tuvo una evolución claramente satisfactoria y duradera, con respuestas modestas en otros 2 y nula en uno de los casos. Se ha publicado recientemente un estudio multicéntrico controlado y aleatorizado con bosentán durante 16 semanas, observando una mejoría significativa en parámetros hemodinámicos pero sin cambios en el test de 6 min<sup>12</sup>.

Un dato relevante de nuestra serie es el hallazgo de varias mutaciones con potencial patogénico en 3 pacientes, sobre todo 2 casos con afectación de *BMPR2*, el principal gen asociado a la aparición de HAP, dando lugar una de las mutaciones a un cambio de aminoácido en la secuencia de la proteína y la otra produciendo alteraciones en el procesado de ARNm y, consecuentemente, una proteína defectuosa. La mutación detectada en el gen *KCNA5* ocasiona un codón de parada produciendo una proteína más corta de lo normal, lo que interfiere posiblemente en su papel fisiológico. Hasta donde nosotros sabemos no se ha realizado ningún otro estudio genético en pacientes con sarcoidosis y HP. La presencia de estas mutaciones apoya la etiología multifactorial de la HP y ahonda en la importancia de la genética en el desarrollo de esta enfermedad.

En resumen, presentamos una pequeña serie de pacientes con HP y sarcoidosis tratados con fármacos específicos para HP con respuesta variable, en los que un estudio genético mostró algunas mutaciones en genes asociados a esta enfermedad.

#### Financiación

Este trabajo ha sido financiado en parte por Actelion.

#### Conflicto de intereses

Adolfo Balóira ha participado en reuniones remuneradas organizadas por Actelion, GSK, Pfizer y Lilly. El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34–41.
2. Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM, Wort SJ. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: A review. *Respiology*. 2011;16:69–77.
3. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: Epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2005;25:783–8.
4. Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, Rosengard BR, Blumenthal NP, Bavaria JE, et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest*. 2001;120:873–80.
5. Nunes H, Humbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battesti JP, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: Mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax*. 2006;61:68–74.
6. Wipff J, Dieudé P, Guedj M, Ruiz B, Riemekasten G, Cracowski JL, et al. Association of a *KCNA5* gene polymorphism with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the European Caucasian population. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3093–100.
7. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:573–81.
8. Pabst S, Hammerstingl C, Grau N, Kreuz J, Grohe C, Juergens UR, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sarcoidosis: The Pulsar single center experience. *Adv Exp Med Biol*. 2013;755:299–305.
9. Takemura M, Matsui Y, Saiki S, Mikami R. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: A report of 40 autopsy cases. *Human Pathol*. 1992;23:1216–23.
10. Hoffstein V, Ranganathan N, Mullen JB. Sarcoidosis simulating pulmonary veno-occlusive disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:809–11.
11. Dobarro D, Schreiber BE, Handler C, Beynon H, Denton CP, Coghlan JG. Clinical characteristics, haemodynamics and treatment of pulmonary hypertension in sarcoidosis in a single centre, and meta-analysis of the published data. *Am J Cardiol*. 2013;111:278–85.
12. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, Padilla M, Gibson KF, Lower EE, et al. Bosentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension: A double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest*. 2013;10:1378.