



REVISIÓN

Fibrosis pulmonar familiar. Conociendo lo desconocido

Family Pulmonary Fibrosis. Knowing the Unknown

Autores: Diego Morena Valles^{1,2}, Jesús Fernández Francés¹, Carolina Campos Pérez¹, María Castillo García¹, José Luis Izquierdo Alonso^{1,3}.

¹Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Guadalajara, 19002 Guadalajara, España

²Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, 28801 Madrid, España

³Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, 28801 Madrid, España

Resumen:

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) comprenden una diversa gama de patologías respiratorias, entre las que destaca la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). La fibrosis pulmonar familiar (FPF) representa un subgrupo de pacientes que se caracterizan por la afectación de la enfermedad en al menos 2 miembros familiares¹. Estos pacientes pueden presentar diversos tipos de afectación fibrótica pulmonar, siendo la más común la FPI^{1,2}. Aquellos afectados por FPF sufren la enfermedad en edades más jóvenes en comparación con la forma aislada y de manera más agresiva, experimentando de esta forma una peor supervivencia². Se han encontrado diversas alteraciones genéticas que pudieran estar en relación con el desarrollo de esta enfermedad, o incluso en algunos casos de la FPI aislada, tales como alteraciones en el metabolismo del surfactante o mantenimiento de los telómeros². Aun así, todavía se desconoce la etiología en más de la mitad de los casos de FPF, motivo por el cual es necesario seguir estudiando esta patología para mejorar nuestra comprensión de la misma y poder ofrecer nuevas oportunidades a los pacientes.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar intersticial difusa, Fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar familiar.

Resume:

Diffuse interstitial lung diseases (DILDs) comprise a diverse range of respiratory pathologies, among which idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) stands out. Familial pulmonary fibrosis (FPF) represents a subgroup of patients characterized by the involvement of at least 2 family members of the disease¹. These patients can present various types of pulmonary fibrotic involvement, the most common being IPF^{1,2}. Those affected by FPF suffer from the disease at younger ages compared to the isolated form and in a more aggressive way, thus experiencing worse survival². Various genetic alterations have been found that could be related to the development of this disease, or even in some cases to isolated IPF, such as alterations in surfactant metabolism or telomere maintenance². Even so, the etiology is still unknown in more than half of the cases of FPF, which is why it is necessary to continue studying this pathology to improve our understanding of it and to be able to offer new opportunities to patients.

Keywords: Diffuse interstitial lung disease, Idiopathic pulmonary fibrosis, familial pulmonary fibrosis.

Introducción:

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas constituyen un grupo heterogéneo de patologías pulmonares. Sus principales características fisiopatológicas son la afectación de las estructuras alveolo-intersticiales y de la vasculatura pulmonar por depósito aberrante de colágeno que conduce a un progresivo deterioro fisiológico y muerte¹. La etiología de estas enfermedades es muy variada, llegando a conocer tan solo la causa en el 35 % de los casos. Dentro de la clasificación de EPID por la clasificación del consenso ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) del 2013, las más frecuentes son las neumonías intersticiales idiopáticas (NII)².

La fibrosis pulmonar idiopática es la más común de las NII, suponiendo el 40% de estas. Le siguen otras enfermedades como la sarcoidosis y las asociadas a enfermedades sistémicas autoinmunes. Los síntomas y signos

de los pacientes con FPI son inespecíficos, teniendo que presentar una alta sospecha clínica para su diagnóstico. El síntoma más frecuente es la disnea, con un tiempo de evolución variable, de comienzo insidioso de más de un año de progresión².

La FPI suele diagnosticarse en sujetos mayoritariamente varones con una edad media de 60 años, presentando una media de supervivencia de 2- 3 años desde su diagnóstico². En nuestro medio dicha edad media es superior, siendo 74.2 años³.

En España, se estima que el número de pacientes con FPI se sitúa entre 8.000 y 12.000 sujetos. La incidencia de esta enfermedad ha ido aumentando en los últimos años, con una tasa de crecimiento en estudios europeos en torno al 5 %. Recientes estudios han confirmado que dicha tasa es mayor, mostrando un incremento promedio anual del 20%³. Este aumento del crecimiento anual puede deberse al mayor interés depositado por parte de

especialistas médicos en esta enfermedad al incorporarse tratamientos que pueden frenar la progresión de la enfermedad.

La etiología de la FPI sigue siendo desconocida. Se considera que tanto factores genéticos como ambientales podrían estar relacionados con su etiopatología. Aunque las formas esporádicas de la enfermedad son predominantes, del 5% al 20 % de los pacientes con FPI presentan antecedentes familiares de EPID, haciendo que el factor genético presente un valor indiscutible¹⁻³.

Este tipo de FPI se le denomina fibrosis pulmonar familiar (FPF). Descrito hace más de 1 siglo, en los años 1950-1960 se empezó a representar como una identidad única de enfermedad fibrótica pulmonar⁴. Se caracteriza por hallazgos compatibles (clínicos, radiológicos e histológicos) en al menos dos miembros familiares biológicos de alguna enfermedad pulmonar intersticial⁵. Entre el 60%-80 % de estos familiares con EPID reciben el diagnóstico de FPI, mientras que el 40%-20% restante se divide entre el resto de las entidades. La prevalencia estimada de FPF es de 1,3 a 5,9 por cada 1.000.000 de personas, aunque en los últimos años se cree que es mucho más frecuente⁵.

Aparece en edades más precoces que las formas aisladas. En nuestro medio este porcentaje es del 11% siendo el sexo mayoritario el femenino con una edad media de 50 años³. Se ha descrito en la bibliografía que pacientes con antecedentes familiares de fibrosis pulmonar presentaron una peor supervivencia en comparación con sus contrapartes de enfermedad esporádica⁵. Los pacientes con FPF han llegado a presentar en estudios entre un 80% y 200% más alto riesgo de mortalidad que aquellos con FPI esporádica o enfermedad intersticial pulmonar no FPI esporádica⁵.

Por lo tanto, la FPF podría ser mucho más común de lo que se pensaba anteriormente, variando su prevalencia en los últimos años gracias al conocimiento y estudio genético en estos pacientes.

Factores genéticos

La fibrosis pulmonar familiar presenta una transmisión genética poco definida. Estudios recientes parecen indicar que presenta mayoritariamente una herencia autosómica dominante, pero con una penetrancia variable. Además, la enfermedad parece afectar a las generaciones consecutivas a una edad cada vez más joven^{5,6}.

Avances en la secuenciación genética y en las estrategias analíticas pueden permitir cuantificar las interacciones poligénicas que están relacionadas con las formas familiares de fibrosis familiar. Se han identificado en los últimos años diferentes alteraciones genéticas que pudieran estar en relación con el desarrollo de la FPF, e incluso con la FPI aislada si la mutación es de novo⁶.

Las mutaciones genéticas más frecuentes son aquellas relacionadas con la producción de surfactante pulmonar y en relación con los telómeros, estando presentes en el 25 % de los pacientes con FPF⁶. Cuando se manifiestan,

pueden conllevar alteraciones extrapulmonares y ciertas consideraciones clínicas y terapéuticas especiales.

La mutación del gen que codifica la proteína A2 (SP-A2) y C (SFTPC) del surfactante es una de ellas^{7,8}. Como resultado de esta mutación se producen proteínas defectuosas que se acumulan en el retículo endoplasmático o el lisosoma, conllevando una apoptosis celular de los neumocitos tipo II. Está presente en torno al 2%-25% de los pacientes con fibrosis familiar pulmonar. Asociado a esta también podemos encontrar la mutación del gen codificante A3 de la familia de transportadores del casete de unión de trifosfato de adenosina (ABCA3). Esta alteración genética, de herencia recesiva, se encuentra entre el 8-10% de pacientes con FPF⁹. De predominio en infantes y adultos jóvenes, esta mutación interrumpe el metabolismo del surfactante, lo que resulta en una toxicidad de las células epiteliales. Se ha demostrado que podría actuar como un gen modificador del fenotipo asociado con una mutación SFTPC⁹. Variantes patógenas más raras son la SFTPA1 y SFTPA2, que están asociadas con fibrosis pulmonar y adenocarcinoma de pulmón¹⁰.

Se ha examinado también una relación entre la FPF, la actividad de la telomerasa y la longitud de los telómeros¹¹. La actividad de la telomerasa está suprimida en la mayoría de las células somáticas, expresándose solamente en las células germinales, células madre y hematopoyéticas. Los telómeros en las células somáticas se acortan en cada división celular, haciendo que los cromosomas sean cada vez más cortos con el paso de la edad, alcanzando una longitud crítica en la cual se inician los fenómenos que conducen a la apoptosis¹¹. Los genes de la telomerasa TERT son los más estudiados, ya que se ha descrito una afectación entre el 8% y 15%. Aquellos pacientes con telomeropatías presentan telómeros más cortos, induciéndose una apoptosis más precoz que en sujetos sin dicha alteración. De esta forma, se puede provocar una fibrogénesis celular.

Los genes que codifican el regulador de la elongación de los telómeros helicasa 1 (RTEL1) y de la poli(A) específica de la ribonucleasa (PARN) también parecen jugar un papel importante, al estabilizar y regular la replicación de los telómeros. Afectan entre el 5% y 10% de la población con implicación de genes relacionados con la telomerasa¹². Por último, los genes TERC, DKC1 o TINF2 afectan a menos del 1% de los sujetos, aunque se ha descrito un peor pronóstico en estos casos^{11,12}.

Una de las enfermedades más conocidas de la afectación de los telómeros es la disqueratosis congénita. Esta enfermedad característicamente pediátrica se produce por un acortamiento extremo de los telómeros. Las manifestaciones más frecuentes son pigmentación anormal en la piel, leucoplasia oral y distrofia ungueal. La fibrosis se desarrolla en aproximadamente el 20% de los pacientes y a menudo se manifiesta en la edad adulta temprana. La principal causa de muerte de estos pacientes es la insuficiencia de la médula ósea, apareciendo en más del 80 % de los casos¹³.

Otras alteraciones genéticas descritas en la bibliografía son las mutaciones en el promotor del gen que codifica la mucina B (MUC5B). Esta mutación aumenta el riesgo de FPF y FPI esporádica en más de 20 veces, estando presente entre el 5%-34 % de pacientes con FPF¹⁴.

Existen otras alteraciones genéticas de relevancia, como aquellas que ocasionan el síndrome de Hermansky-Pudlak. Esta rara enfermedad hereditaria autosómica recesiva se caracteriza por albinismo y sangrado con facilidad. En estos sujetos se ha descrito una afectación fibrótica familiar de comienzo en la adultez temprana por los genes HPS1, HPS2 y HPS4, empeorando con la edad¹⁵.

A pesar de conocer estas vías genéticas de transmisión en la fibrosis pulmonar familiar, parece variar la penetrancia resultando en enfermedades clínicas con diferentes edades de aparición. Esta diferencia de inicio de la enfermedad podría estar con relación al impacto ambiental en pacientes con predisposición genética, incluyéndose la exposición a materiales fibrogénicos conocidos, como el humo de cigarrillo¹⁵.

Clínica y diagnóstico

No se han encontrado diferencias significativas en los hallazgos clínicos de pacientes con FPF en comparación con aquellos que padecen FPI esporádica, excepto la edad de presentación. Los pacientes con fibrosis pulmonar familiar presentan una edad más temprana, en torno a los 50-55 años en comparación a los 60-65 años de la FPI. También algunos estudios han sugerido un efecto de anticipación, afectando a las generaciones consecutivas cada vez a una menor edad¹⁵, teniendo incluso una presentación más agresiva. Un enfoque metódico útil para conocer y evaluar las formas hereditarias de fibrosis pulmonar es la construcción de un pedigrí, que se puede actualizar con la información de las distintas generaciones.

Recientes estudios^{15,16} afirman que entre el 15% y el 35 % de familiares de primer grado de pacientes con FPF presentan alteraciones intersticiales radiológicas precoces en la TC, sugiriendo que las primeras etapas de la enfermedad pulmonar intersticial son más frecuentes de lo que se había apreciado anteriormente y a menudo no se reconocen clínicamente.

Se han observado otras diferencias con respecto a la FPI aislada, como la presencia de adenopatías o una menor incidencia de patrón radiológico en panal de abeja en la tomografía computarizada. Se ha descrito una menor afectación de los lóbulos inferiores con respecto a las formas esporádicas de la enfermedad¹⁶.

La gran mayoría de pacientes con FPF presentan en la biopsia pulmonar un hallazgo anatomopatológico de neumonía intersticial usual (NIU), superponible a los resultados encontrados en pacientes con FPI esporádica. En el 20%-40 % de estos estudios, se han encontrado otros resultados histológicos, hallándose distintas neumonías intersticiales idiopáticas, tales como neumonitis por hipersensibilidad (17%) o relacionadas con enfermedades del tejido conectivo (3%-8%)^{16,17}.

Tratamiento

No existe en la actualidad otras opciones terapéuticas en pacientes con FPF que las ya conocidas para aquellos con FPI esporádica. El tratamiento debe abordar diferentes esferas, tanto del individuo como de sus familiares, ya que la enfermedad origina una importante limitación tanto funcional como psicológica en los que la padecen. El tratamiento farmacológico se basa en los antifibróticos, disponiéndose en la actualidad de pirfenidona y nintedanib. Estos se asocian a otras medidas, como el tratamiento rehabilitador, trasplante pulmonar u oxigenoterapia, entre otros.

Al tratarse de una enfermedad progresiva, debemos establecer objetivos para mejorar su calidad de vida, y evitar los posibles futuros síntomas que vayan apareciendo. Pese a la incorporación de estos diferentes tratamientos en los últimos años, la supervivencia de los pacientes con FPF es baja, situándose en torno a los 2.4 años, similar a los pacientes con FPI esporádica, con 2.7 años de media¹⁸. Es por este motivo que es esencial que se disponga de datos familiares en pacientes con alta sospecha, así como la realización de screening clínico en familiares de pacientes con FPF para una detección precoz de los miembros afectados.

Conclusión

Los pacientes con FPF representan una población vulnerable ante una enfermedad que conlleva un alto riesgo de mortalidad, y que plantea dilemas desafiantes para sus familiares. Sin embargo, avances genéticos han arrojado una mayor comprensión de la enfermedad. En la última década, en torno a una cuarta parte de la arquitectura genética de la FPF ha sido explicada. De esta forma, la afectación fibrótica pulmonar familiar presenta un continuo campo de oportunidades para descifrar las restantes fuentes de heredabilidad, mejorando de esta forma el futuro del diagnóstico y tratamiento de la FPF.

Bibliografía:

1. D. Zhang, C.A. Newton. Familial Pulmonary Fibrosis. Genetic Features and Clinical Implications. *Diffuse lung disease: chest reviews*. 2021; 160 (5): 1764-1773.
2. M. Wijsenbeek, V. Cottin. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med*. 2020; 383: 958-968.
3. D. Morena, J. Fernández, C. Campos et al. Clinical Profile of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Real Life. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(4):1669.
4. E.W. Hughes. Familial interstitial pulmonary fibrosis. *Thorax*. 1964; 19: 515-525.
5. E. Krauss, G. Gehrken, F. Drakopanagiotakis et al. Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF). *BMC Pulm Med*. 2019; 18:130.
6. A. Adegunsoye, R. Vij, I. Noth. Integrating Genomics into Management of Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2019. 155: 1026–1040.
7. Y. Wang, P.J. Kuan, C. Xing, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet*. 2009;84:52-59.
8. C.H. van Moorsel, M.F. van Oosterhout, N.P. Barlo, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a Dutch cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1419-1425.
9. S. Shulenin, L.M. Noguee, T. Annilo, et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med*. 2004;350:1296-1303.
10. N. Nathan, V. Giraud, C. Picard, et al. Germline SFTPA1 mutation in familial idiopathic interstitial pneumonia and lung cancer. *Hum Mol Genet*. 2016;25:1457-1467.
11. G. George, I.O. Rosas, Y. Cui, et al. Short telomeres, telomeropathy, and subclinical extrapulmonary organ damage in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 2015.147: 1549–1557.
12. D. Zhang, Z. Zhou, M. Abu-Hijleh, K. Batra, C. Xing, et al. Homozygous rare PARN missense mutation in familial pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:797-799.
13. C.A. Newton, J.M. Oldham, B. Ley, et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *Eur Respir J*. 2019;53.
14. B. Ley, C.A. Newton, I. Arnould, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med*. 2017;5:639-647.
15. G.M. Hunninghake, L.D. Quesada-Arias, N.E. Carmichael, et al. Interstitial Lung Disease in Relatives of Patients with Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020. 201: 1240–1248.
16. S.E. Lucas, K. Rasperin, J. Mackintosh et al. Preclinical interstitial lung disease in relatives of familial pulmonary fibrosis patients, *Pulmonology*. 2022. 15: 865-867.
17. M.T.K. Maus, K. Groen, J.J. van der Vis, et al. Optimizing Screening for Early Disease Detection in Familial Pulmonary Fibrosis (FLORIS): A Prospective Cohort Study Design. *J. Clin. Med*. 2023. 12: 674.
18. C. Cutting, W.S. Bowman, N. Dao, et al. Family history of pulmonary fibrosis predicts worse survival in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 2021;159(5):1913-1921