

Sérgio Godoy Marks *
Augusto Laffitte **
Plauto Piazza Branco *
Nelson José Rodrigues ***
Adyr Soares Mulinari ****
José Gastão Rocha de Carvalho ***

Neurofibromatose vascular. Relato de caso

A neurofibromatose é uma facomatose que acomete todos os folhetos embrionários, acompanhando-se freqüentemente de lesões em qualquer local do organismo. Essa doença está associada à hipertensão arterial sistêmica e até 1% dos pacientes apresenta feocromocitoma. Menos divulgada é a associação com doença vascular renal, encontrada em 75 pacientes numa revisão ampla da literatura ocidental, e que pode ser concomitante à coarctação da aorta abdominal. Relatamos aqui um caso apresentando doença vascular renal e coarctação da aorta abdominal, com evolução documentada de 2 anos.

Comentam-se aspectos clínicos, radiológicos e patológicos dessa lesão, com revisão atualizada da literatura.

A neurofibromatose, descrita pela primeira vez por Von Recklinghausen em 1882, é uma doença hamatomatosa, provavelmente originada na crista neural, que atinge não somente a neuroectoderme e mesoderme, mas também a endoderme, acometendo, dessa forma, qualquer local do organismo¹.

A doença é transmitida hereditariamente por gene auto-sômico dominante com penetrância variável e taxa de manutenção de mais ou menos 50%¹ e a sua freqüência é estimada em 1 caso para 2.500-3.300 nascimentos². Clinicamente, caracteriza-se por pigmentação anormal da pele (manchas cor de café com leite) e múltiplos tremores subcutâneos, com defeitos mesodérmicos secundários responsáveis por várias anormalidades ósseas.

A associação de hipertensão arterial secundária e neurofibromatose é conhecida de longa data, sendo já amplamente divulgada a concomitância de feocromocitoma. A lesão vascular por ela ocasionada, atingindo artéria renal e aorta, é pouco difundida em nosso ambiente, e recentemente em revisão extensa foram encontrados 75 casos de hipertensão renovascular e concomitância de lesões em aorta e artéria renal em 25% da casuística³.

Dentro de nosso conhecimento, essa associação foi previamente documentada em nosso país, e em razão de aspectos clínicos e evolutivos singulares, relatamos um

caso de doença vascular renal e coarctação da aorta abdominal em paciente com neurofibromatose.

Relato do Caso

O paciente, de origem japonesa, com 30 anos de idade, foi admitido para investigação e tratamento de hipertensão arterial com o diagnóstico de neurofibromatose desde os 16 anos de idade após biopsia de nódulos subcutâneos. Aos 28 anos, houve detecção de hipertensão arterial com níveis tensionais de 170/120 mmHg, tendo a investigação mostrado diminuição da silhueta renal esquerda à urografia excretora e diminuição do calibre da artéria renal esquerda à aortografia translombar, com provável redução de calibre da aorta (fig. 1). Foi inicialmente medicado com propranolol na dose de 120 mg por dia e hidrocortiazida 50 mg por dia, com controle de níveis tensionais, sendo finalmente mantido com apenas 20 mg de propranolol por dia, na evolução. Na admissão em nosso serviço, a pressão arterial em posição supina era 138 x 104 mm Hg e 120 x 100 mmHg em pé, tendo, sumariamente, múltiplos nódulos subcutâneos e manchas cor de café com leite, sendo normais os pulsos periféricos e a fundoscopia ocular e não se auscultando sopro abdominal. Os níveis séricos de ácido vanilmandélico e depuração de creatinina endógena foram normais.

Trabalho realizado na Disciplina de Nefrologia do Hospital de Clínicas e no Centro de Pesquisas Nefrológicas da Universidade Federal do Paraná.

* Professor-Assistente da Disciplina de Nefrologia.

** Professor-Adjunto da Disciplina de Nefrologia.

*** Nefrologista da Santa Casa de Ponta Grossa, PR.

**** Professor-Titular de Clínica Médica.

***** Professor-Assistente - Centro de Pesquisas Nefrológicas.

A aortografia abdominal retrógrada mostrou estenose da aorta abdominal na altura da emergência das artérias renais até o limite inferior da 3.^a vértebra lombar e oclusão da artéria renal esquerda, em sua origem, contrastando-se na porção distal por circulação colateral (fig. 2 e 3).

Comentários

A hipertensão arterial sistêmica na neurofibromatose pode ser essencial ou causada por feocromocitoma ⁴ ou doença vascular renal, havendo um caso descrito da

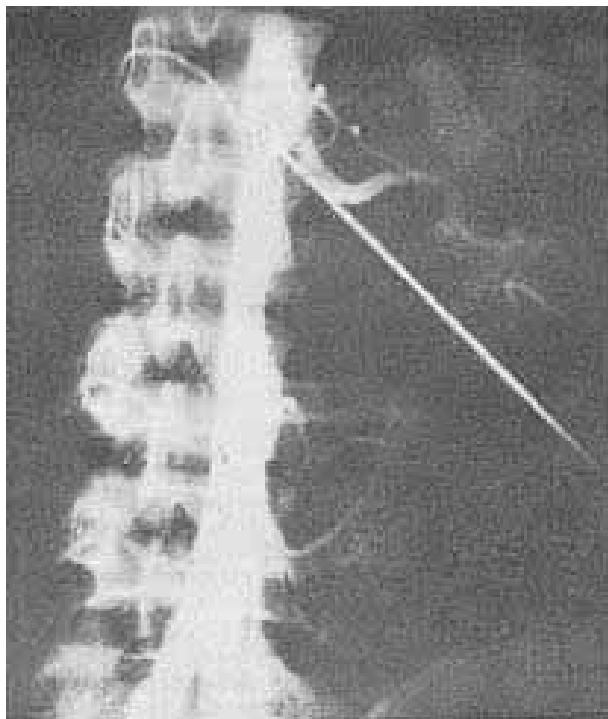


Fig. 1 - Aortografia translombar mostrando diminuição do calibre da artéria renal da esquerda.

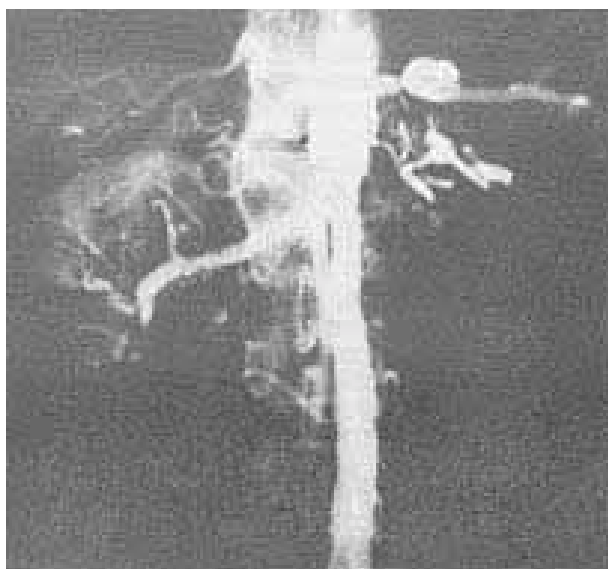


Fig. 2 - Aortografia abdominal retrógrada mostrando estenose da aorta abdominal, e oclusão da artéria renal esquerda. Observa-se a circulação colateral feita pela primeira artéria lombar esquerda.

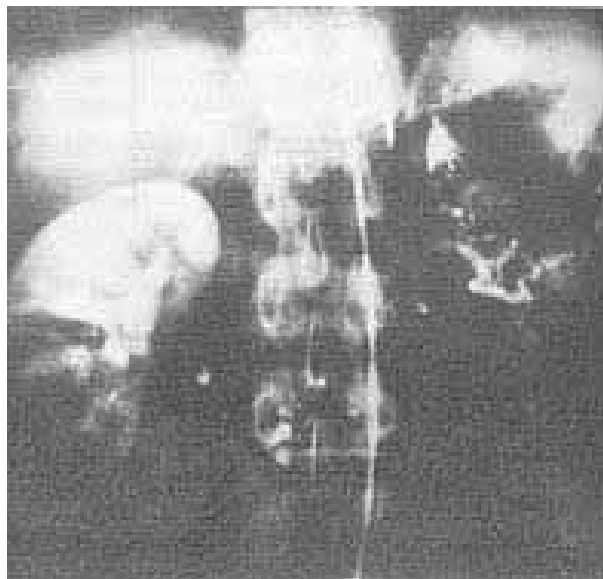


Fig. 3 - Aortografia abdominal retrógrada, observando-se enchimento distal da artéria renal esquerda através de circulação colateral e diminuição da silhueta renal homóloga.

existência de ambas as causas ⁵. Todavia, a associação de feocromocitoma e neurofibromatose é encontrada em menos de 1% dos pacientes com doença de Von Reeklinghausen ⁶.

Lesões arteriais associadas à neurofibromatose são conhecidas desde 1905, quando foram consideradas ser idênticas às da periarterite nodosa ⁷. Reubi desfez essa confusão, considerando-as completamente distintas da periarterite nodosa, resultantes da neurofibromatose por si só, com lesões histológicas específicas e divididas em três formas de acordo com o calibre do vaso atingido: a) forma intimal pura, atingindo arteríolas de fino calibre (50 a 400 micra), em que há acentuada proliferação intimal de células endoteliais fusiformes dispostas em camadas concêntricas, tendendo a obliterar os vasos; b) forma aneurismática, que atinge artérias de 500 a 1000 micra, havendo espessamento intimal fibro-hialino, o mais freqüentemente excêntrico, que provoca adelgaçamento ou desaparecimento total da muscular e da elástica, formando-se um verdadeiro aneurisma; c) forma nodular, acometendo artérias de 100 a 700 micra e caracterizando-se pela presença de nódulos compostos de células fusiformes de até 300 micra, situados entre a média e a adventícia da parede arterial ⁸.

A essas formas, Feyter posteriormente adicionou outras duas: a) forma intimal avançada, que é um tipo mais severo de lesão, e se distingue da forma intimal pura por apresentar espessamento de toda a parede arterial por proliferação fibrocelular, além da transformação fibrosa da íntima; b) forma epitelial, na qual ocorre proliferação de células fusiformes que envolve toda a parede do vaso ⁹.

Além dessas lesões vasculares intrínsecas, pode haver na neurofibromatose compressão extrínseca por proliferação neurofibromatosa ou ganglionar na adventícia ¹⁰ e mesmo neurinomas plexiformes nessa camada, ocasionando estenose do vaso pela compressão ¹¹.

Clinicamente, o feocromocitoma pode ser a causa mais freqüente de hipertensão arterial

sistêmica secundária em adultos com neurofibromatose, ainda que estenose da artéria renal seja sete vezes mais responsável por hipertensão arterial em pacientes abaixo dos 18 anos¹². A associação das três raras condições na infância - estenose da artéria renal, aneurisma da artéria renal e coarctação da aorta - está descrita somente em neurofibromatose¹³.

Em pacientes com neurofibromatose e hipertensão arterial renovascular os estigmas da doença estão sempre presentes, especialmente a pigmentação cutânea anormal, que dificilmente falta, e as anormalidades esqueléticas.

Do ponto de vista anatômico as lesões renovasculares são geralmente generalizadas e focais e envolvem a artéria renal principal, intralobares e arteríolas¹⁴. Em adultos, aneurismas freqüentemente acompanham a estenose da artéria renal¹⁵.

A verdadeira incidência provavelmente aumenta com a idade, especialmente quando os vasos se tornam mais envolvidos com a proliferação neurofibromatosa, incluindo vasos venosos e linfáticos¹⁶.

Os aspectos anatômicos da doença em aorta e artérias renais foram recentemente revisados, encontrando-se 75 casos de neurofibromatose com hipertensão arterial associada a doença renovascular, nos quais lesões unilaterais foram encontradas em 35 casos, enquanto em 24 pacientes houve concomitância de coarctação da aorta (abdominal em 22 deles e ao nível da aorta torácica). O paciente mais jovem tinha 1 de idade e em 72 pacientes, 57 tinham até 20 anos, 12 de 20 a 30 e somente 3 estavam acima de 30 anos. Dos 75 pacientes, 38 eram do sexo masculino, 29 do sexo feminino e em 8, não foi mencionado o sexo³. O paciente aqui relatado é do sexo masculino e teve o diagnóstico de hipertensão arterial aos 28 anos de idade. Sua aortografia mostrou oclusão da artéria renal esquerda em sua porção proximal com irrigação distal por circulação colateral, e coarctação da aorta abdominal.

Arteriograficamente observa-se na neurofibromatose vascular uma constrição regular do vaso lesado, freqüentemente associada com dilatação pós-estenótica, podendo ocorrer dilatação aneurismática sem estenose¹⁷. A ocorrência de um segmento estenótico alongado de limites regulares com aumento gradual de diâmetro formando um canal funiliforme é altamente sugestiva, se não diagnóstica, de neurofibromatose vascular¹⁸.

Considerando o diagnóstico diferencial, existem aspectos variados entre neurofibromatose vascular e doença fibromuscular das artérias renais. A primeira atinge predominantemente a artéria renal e ramos proximais, enquanto a última pode atingir pequenas artérias. Em contraste com a doença fibromuscular na qual 95% de todas as estenoses são encontradas nos 2/3 distais das artérias renais, na doença de Von Recklinghausen mais de 50% das estenoses são encontradas nas origens. Os pacientes com neurofibromatose são geralmente mais novos do que aqueles com doença fibromuscular e aquela doença afeta predominantemente homens, enquanto essa, mulheres. A doença fibromuscular atinge quase exclusivamente a artéria

renal principal, enquanto as lesões vasculares na doença de Von Recklinghausen são vistas na aorta e seus ramos intra-renais, mesmo na arteríola aferente. Histologicamente nunca se observaram massas nodulares de células musculares lisas e proliferação excêntrica da íntima na doença fibromuscular¹¹.

Apesar de em nosso paciente não ter sido feito estudo histológico arterial, a presença dos estigmas da neurofibromatose, manchas cor de café com leite e nódulos subcutâneos (cuja biopsia mostrou doença de Von Recklinghausen) e as características das lesões, com oclusão proximal da artéria renal esquerda e coarctação da aorta abdominal, fazem crer que as lesões encontradas sejam conseqüentes à neurofibromatose vascular e não à doença fibromuscular.

Em relação às lesões encontradas em outros órgãos Reubi descreveu lesões nos rins, trato gastrointestinal, coração, glândulas endócrinas e supra-renais e sugeriu que poderiam ser encontradas em todos os casos de neurofibromatose se uma busca cuidadosa fosse feita⁸. Em uma revisão de 18 necropsias de pacientes com neurofibromatose encontraram-se anormalidades em 8 casos: 6 casos de localização renal e 1 caso isoladamente no coração, pâncreas, íleo, tireóide, artéria esplênica e meninges, mostrando que o envolvimento vascular é comum, mas não invariável¹⁹.

Relataram-se casos de rotura espontânea de artérias intercostal²⁰ e renal²¹, aneurisma da artéria vertebral²², coarctação da aorta torácica²³, estenose fibromuscular de cavidade ventricular cardíaca²⁴ e aneurisma plexiforme no coração e pescoço²⁵, associados com neurofibromatose. Há descrição de famílias com crianças portadoras de estenose valvular pulmonar, mentalmente retardadas e com manchas cor de café com leite, o que poderia ser uma entidade separada da doença de Von Recklinghausen²⁶.

Ainda hoje se discute a histogênese da lesão vascular da neurofibromatose. Foi considerada resultante da tendência geral de crescimento tecidual, característica da doença de Von Recklinghausen⁸, genuína neoplasia do tecido nervoso na parede do vaso¹⁹, displasia mesodérmica com células derivadas da musculatura lisa¹⁰ ou originárias da célula de Schwann¹⁹ ou finalmente, teria uma origem diversa, sendo neoplasia do tecido nervoso no tipo periarterial ou proliferação de células musculares lisas, nos tipos de células epitelióides e intimal²⁷.

Do ponto de vista evolutivo, as lesões renovasculares são progressivas, assim como a maioria das outras lesões associadas com neurofibromatose, o que explica o resultado relativamente pobre em se conseguir melhora permanente da hipertensão arterial por cirurgia reconstrutora ou mesmo por nefrectomia. O nosso paciente, em um espaço de dois anos entre a aortografia translombar e a arteriografia abdominal retrógrada, mostrou progressão das lesões, com grande acentuação da coarctação da aorta abdominal e oclusão da artéria renal esquerda, que anteriormente estava apenas estenosada (fig. 1, 2 e 3). Nesses particulares o presente caso guarda algumas similaridades com caso descrito na literatura com progressão da coarctação da aorta abdominal, estenose da ar-

téria mesentérica inferior e reestenose de três artérias renais em intervalo de 4 anos¹¹.

A terapêutica clínica é preferível à cirúrgica na maioria dos pacientes, já que a cirurgia reconstrutora resulta freqüentemente em insucessos, quer pela freqüência relativamente alta de nefrectomia terapêutica, quer pela progressão das lesões ou pela persistência de hipertensão arterial após a cirurgia vascular.

Pode ser possível prever a resposta à cirurgia pela renina diferencial, mas muito pouco de tais investigações nas neurofibromatoses tem sido feito. O valor da renina colhida nas veias renais e sua relação indicando ou não lateralização pode decidir quais casos responderão à nefrectomia²⁸.

Mais recentemente, em razão do caráter das lesões e freqüente insucesso cirúrgico, angioplastia intraluminal pode ser uma terapêutica mais adequada em alguns casos²⁹.

Na revisão já citada anteriormente, 39 dos 75 pacientes sofreram "by-pass" e reconstrução, sendo que em 22 desses houve redução da pressão arterial após o ato cirúrgico, em 5 houve necessidade de ser feita nefrectomia e em 12 não havia dados da evolução pós-operatória. Em 14 dos 75 pacientes foi realizada nefrectomia imediata, em 14 foi feito tratamento conservador e em 8 não foi mencionado o tratamento³. Como em nosso paciente a pressão arterial foi facilmente controlada com propranolol e hidroclorotiazida em doses baixas e, em razão de não ter sido possível colher sangue de veia renal direita, optou-se pelo tratamento medicamentoso, observando-se a evolução.

Em conclusão, a hipertensão arterial sistêmica secundária à neurofibromatose pode ser causada por feocromocitoma ou doença vascular renal. Essa última, proveniente de acometimento da artéria renal pela própria neurofibromatose, tem lesões arteriográficas e histológicas definidas, atinge mais freqüentemente pacientes jovens, sendo a causa mais comum de hipertensão arterial secundária em crianças com neurofibromatose. As lesões são progressivas, respondem mal ao tratamento cirúrgico e devem ser consideradas principalmente quanto mais jovem seja o paciente.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Eurípides Barsanulfo Pereira o encaminhamento do paciente.

Summary

Neurofibromatosis is one of the neurocutaneous syndromes of unknown etiology primarily of neuroectodermal origin. Of all the phacomatosis, it is the most common and most varied, affecting the skin, the deep tissues, the bone, the gastrointestinal tract, the genitourinary tract, the brain and the endocrine system. Many patients with this disease have been found to have hypertension from a variety of causes including essential hypertension, renal artery disease and pheochromocytoma. It is generally held that between 5 and 10% of all pheochromocytomas are discovered in patients with this disease, but in recent years its association with a variety of vascular lesions has received considerable emphasis.

When the vascular lesions of neurofibromatosis affect the abdominal aorta or the renal arteries (or their branches), or both, arterial hypertension may develop. A recent review of the literature includes at least 75 cases with renovascular hypertension, eventually associated with coarctation of the abdominal aorta. A further case is reported now, with its clinical and radiological findings, in which the patient had progressive renal artery disease and coarctation of the abdominal aorta, during a two year period. Hypertension has responded to medical therapy. Additional information is provided by reviewing published case reports.

Referências

- Holt, J. F. - Neurofibromatosis in children. *Am. J. Roentgenol.* 130: 615, 1978.
- Barone, D. A. - Neurofibromatosis. A clinical overview. *Postgrad. Med.* 66: 73, 1979.
- Rosenbusch, V. G.; Hoefnagels, W. H. L.; Koene, R. A. P.; Penn, Wm.; Thijssen, H. O. M. - Renovaskuläre hypertension bei neurofibromatose. *Fortschr. Röntgenstr.* 126: 218, 1977.
- Veyre, B.; Saint-Pierre, A.; Laffet, G.; Milon, H.; Sassolas, G.; Perrin, A. - Association phéochromocytome-neurofibromatose. Trois observations personnelles. *Nouv. Presse Med.* 4: 2873, 1975.
- Ahlmén, J.; Bergentz, S. E.; Ohlsson, L.; Elwood, B. - Two causes of hypertension in a subject with generalized neurofibromatosis. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 6: 94, 1972.
- Wander, J. V. - Neurofibromatosis. *Curr. Probl. Surg.* 14: 1, 1977.
- Siguier, P.; Duperrat, B.; Dubost, Ch.; Betourné, Cl.; Sarrazin, A.; d'Aubigné, W. M.; Godeau, R. - hypertension artérielle maligne par lésion vasculaire rénale au cours d'une maladie de Recklinghausen. Intervention. Guérison. Le problème de l'association neurofibromatose-hypertension artérielle. *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.* 76: 849, 1960.
- Reubi, F. - Neurofibromatose et lésions vasculaires. *Schwiz. Med. Wochenschr.* 75: 463, 1945.
- Feyer, F. apud Halpern, M.; Currarino, G. - Vascular lesions causing hypertension in neurofibromatosis. *N. Engl. J. Med.* 273: 248, 1965.
- Greene, J. F.; James, E. F.; Burgess, J. - Arterial lesions associated with neurofibromatosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 62: 481, 1974.
- Schürg, W.; Messerli, F. H.; Genest, J.; Lefevre, R.; Roy, P.; Cartier, P.; Rojo-Ortega, J. M. - Arterial hypertension and neurofibromatosis: renal artery stenosis and coarctation of abdominal aorta. *Can. Med. Assoc. J.* 113: 879, 1975.
- Tilford, D. L.; Kelsch, R. C.; Arbor, A. - Renal artery stenosis in childhood neurofibromatosis. *Am. J. Dis. Child.* 126: 665, 1973.
- Allan, T. N. K.; Davies, E. R. - Neurofibromatosis of the renal artery. *Br. J. Radiol.* 43: 906, 1970.
- Sklaroff, H. J. - Neurofibromatosis of Von Recklinghausen: a rare cause of renovascular hypertension. *Mt. Sinai J. Med.* 47: 38, 1980.
- Flynn, M. P.; Buchanan, J. B. - Neurofibromatosis, hypertension and renal artery aneurysms. *Southern Med. J.* 73: 618, 1980.
- Fienmann, N. C.; Yakovac, W. - Neurofibromatosis in childhood. *J. Pediatr.* 76: 339, 1970.
- Klatte, E. C.; Franken, E. A.; Smith, J. A. - The radiographic spectrum in neurofibromatosis. *Semin. Roentgenol.* 11: 17, 1976.
- Itzhak, Y.; Katznelson, D.; Boichis, H.; Jonas, A.; Deutsch, V. - Angiographic features of arterial lesions in neurofibromatosis. *Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy Nuclear Med.* 122: 643, 1974.
- Salzer, W. R.; Salzer, D. C. - The vascular lesions of neurofibromatosis. *Angiology*, 25: 510, 1974.
- Butchart, E. G.; Grötte, G. J.; Barnsley, W. C. - Spontaneous rupture of an intercostal artery in a patient with neurofibromatosis and scoliosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 69: 919, 1975.
- Tapp, E.; Hickling, R. S. - Renal artery rupture in a pregnant woman with neurofibromatosis. *J. Pathol.* 97: 398, 1969.

neurofibromatose vascular

22. Schubiger, O.; Yasargil, M. G. - Extracranial vertebral aneurysm with neurofibromatosis. *Neuroradiology*, 15: 171, 1978.
23. Roewn, M.; Dorsey, T. J.; Kegel, S. M.; Ostermiller, W. E. - Thoracic coarctation associated with neurofibromatosis. *Am. J. Dis. Child.* 129: 113, 1975.
24. Rosenquist, G. C.; Krovetz, L. J.; Haller, J. A.; Simon, A. L.; Bannayan, G. A. - Acquired right ventricular Outflow obstruction in a child with neurofibromatosis. *Am. Heart. J.* 79: 103, 1970.
25. Pung, S.; Hirsch, E. F. - Plexiform neurofibromatosis of the heart and neck. *Arch. Pathol.* 59: 341, 1955.
26. Watson, G. H. - Pulmonary stenosis, *café-au-lait* spots, and dull intelligence. *Arch. Dis. Child.* 42: 303, 1967.
27. MiKuz, G.; Weiser, G.; Probst, A. - Vascular neurofibromatosis. *Path. Microbiol.* 43: 195, 1975.
28. Schorn, D.; Griessel, P. J. C.; Ziady, P. - Neurofibromatosis with renovascular hypertension. A case report. *S. Afr. Med. J.* 48: 1537, 1974.
29. Baxi, R.; Epstein, H. Y.; Abitbol, C. - Percutaneous transluminal renal artery angioplasty in hypertension associated with neurofibromatosis. *Radiology*, 139: 583, 1981.