

Hipertensión pulmonar asociada a neurofibromatosis

Cristian Botta¹, Ricardo Fernández¹, Carlos Becker¹, Pablo Gaggiomo¹, Leandro Tomas¹, Mauro García¹, Mario Cibils¹, Gisela Gentineta²

Resumen

La hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades sistémicas corresponde a una asociación incluida en las últimas guías de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología; pero dada su heterogeneidad y rareza, no existe un sustento fisiopatológico. Presentamos el caso de una paciente con hipertensión pulmonar asociada a neurofibromatosis sin otra etiología demostrada.

Insuf Card 2012;(Vol 7) 1:43-47

Palabras clave: Hipertensión pulmonar - Neurofibromatosis

Summary

Pulmonary hypertension associated to neurofibromatosis

Pulmonary hypertension secondary to systemic disease belongs to a partnership including in the latest guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology, but given the heterogeneity and rarity, there is nopathophysiological support. We report a patient with pulmonary hypertension associated with neurofibromatosis without other etiology demonstrated.

Keywords: Pulmonary hypertension - Neurofibromatosis

Resumo

Hipertensão pulmonar associada à neurofibromatose

A hipertensão pulmonar secundária a doenças sistêmicas foi incluindo nas diretrizes do diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar da Sociedade Européia de Cardiologia, mas a fisiopatologia não é clara. Apresentamos um relato de caso do paciente com hipertensão pulmonar associada à neurofibromatose sem etiologia comprovada.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar - Neurofibromatose

Introducción

La neurofibromatosis es una afección hereditaria autosómica dominante con expresión clínica variable. La forma más frecuente es la tipo 1 cuyos rasgos más destacados

son manchas color café con leche y neurofibromas cutáneos múltiples. La hipertensión pulmonar secundaria a esta enfermedad se encuentra dentro del grupo 5 de la clasificación de *Dana Point*, como una enfermedad con mecanismos poco claros o multifactoriales^{1,2}.

¹Residencia de Cardiología. Hospital "Dr. José María Cullen". Ciudad de Santa Fe. Santa Fe. República Argentina.

²Residencia de Clínica Médica. Hospital "Dr. José María Cullen". Ciudad de Santa Fe. Santa Fe. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Cristian Edgardo Botta.
Av. Freyre 3068.CP 3000. Ciudad de Santa Fe. Santa Fe. República Argentina.
Tel.: 0342- 4820414 / 155465082
Email: crebotta@hotmail.com

Recibido: 09/01/2012

Aceptado: 28/03/2012

Presentación del caso

Una mujer de 50 años fue admitida en nuestro hospital por disnea clase funcional (CF) II según *New York Heart Association* (NYHA) de 5 meses de evolución que progresa a CF IV en las últimas 3 semanas, asociada a ortopnea y disnea paroxística nocturna, síntomas que fueron tratados como depresión y crisis de angustia por duelo de la muerte de un hijo.

Paciente ex-tabaquista, posmenopáusica, sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad cardiovascular, con diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 desde los 23 años. La madre y su primer hijo también padecen de la misma enfermedad. Antecedente de 3 embarazos normales con partos vaginales normales.

Niega antecedentes de otra enfermedad.

Al examen físico se observa manchas generalizadas café con leche y neurofibromas con predilección en tronco (Figura 1); una tensión arterial (TA) 110/70 mm Hg con 80 latidos por minuto (lpm) de frecuencia cardíaca (FC), ingurgitación yugular 3/3, R1 normofonético, R2 aumentado a predominio en foco pulmonar, soplo tricuspídeo sistólico 4/6 no irradiado y soplo diastólico pulmonar de Graham Steell. Buena entrada bilateral de aire sin ruidos agregados. Abdomen con hepatomegalia de 3 traveses de dedo del reborde costal derecho, latido hepático positivo, ascitis. Miembros inferiores con edemas hasta las rodillas Godet 2 cruces.



Figura 1. Manchas generalizadas color café con leche y neurofibromas con predilección en tronco.

En el electrocardiograma se evidenció: ritmo sinusal (FC: 64 por minuto) morfología de la onda P en V1 y V2 de agrandamiento de aurícula derecha (AD), intervalo PR de 120 mseg, QRS de 80 mseg con eje a +120° y rotación horaria en el plano frontal con signos de hipertrofia ventricular derecha tipo A (tipo asa anterior) con relación R/S en V1 > 1 y trastornos secundarios de repolarización (ST y T invertida) de sobrecarga de presión en cavidades derechas (de V1 a V4) en el plano horizontal (Figura 2).

En la radiografía de tórax frente y perfil: índice cardio-torácico >50%, por aumento de la aurícula derecha y el ventrículo derecho (VD). Arteria pulmonar derecha de 21 mm y arco de la arteria pulmonar prominente y convexo (Figura 3).

Radiografías de columna dorsal y lumbar normales.

En el ecocardiograma: dilatación de cavidades derechas, hipertrofia severa de la pared libre del VD, disfunción sistólica moderada del VD, insuficiencia tricuspídea y pulmonar moderadas, con medición de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) de 67 mm Hg, ventrículo izquierdo de dimensiones normales con función sistólica conservada, aplanamiento del *septum* interventricular en diástole. No se observaban comunicación interauricular, ni comunicación interventricular.

Ecografía abdominal sin patologías y eco-Doppler de vena hepática normal.

Serologías para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B y C, negativas y hormonas tiroideas normales.

Fondo de ojos normal.

Análisis clínicos y evaluación reumatológicos normales.

En la tomografía axial computada (TAC) de tórax se observó: aurícula izquierda de 40,4 mm, tronco de arteria pulmonar derecha 40,6 mm, derrame pericárdico leve; ventana pulmonar: bronquiectasia en ambos lóbulos inferiores y patrón en mosaico en campo pulmonar izquierdo con segmentos basales de lóbulo inferior izquierdo.

La espirometría mostró un patrón obstructivo moderado y la evaluación neumonológica determinó enfisema pulmonar leve que no justificaba su hipertensión pulmonar.

El centellograma de ventilación/perfusión evidenció una baja probabilidad de tromboembolismo pulmonar.

La TAC de cerebro mostró una leve pseudohidrocefalia y el examen neurológico determinó un deterioro cognitivo leve sin foco motor.

El cateterismo cardíaco derecho informó una FC basal de 81 por minuto, presión arterial media (PAM) de 81 mm Hg, presión de AD de 7 mm Hg, presión de arteria pulmonar (PAP) sistólica/diastólica/media de 51/40/44 mm Hg, presión *wedge* (PW) o de enclavamiento capilar pulmonar de 14 mm Hg, volumen minuto cardíaco (VMC) de 3,98 L/min, resistencia vascular pulmonar (RVP) de 603 dinas.seg.cm⁻⁵, saturación de oxígeno (SAT) del 96% y una frecuencia respiratoria (FR) de 21 por minuto (x').

El test de iloprost denunció: FC de 70 por minuto, TAM de 60 mm Hg, PAP de 32/21/25 mm Hg, PW de 4 mm Hg, VMC de 4,54 L/min, RVP 370 dinas.seg.cm⁻⁵, SAT del 94% y FR 20 x'.

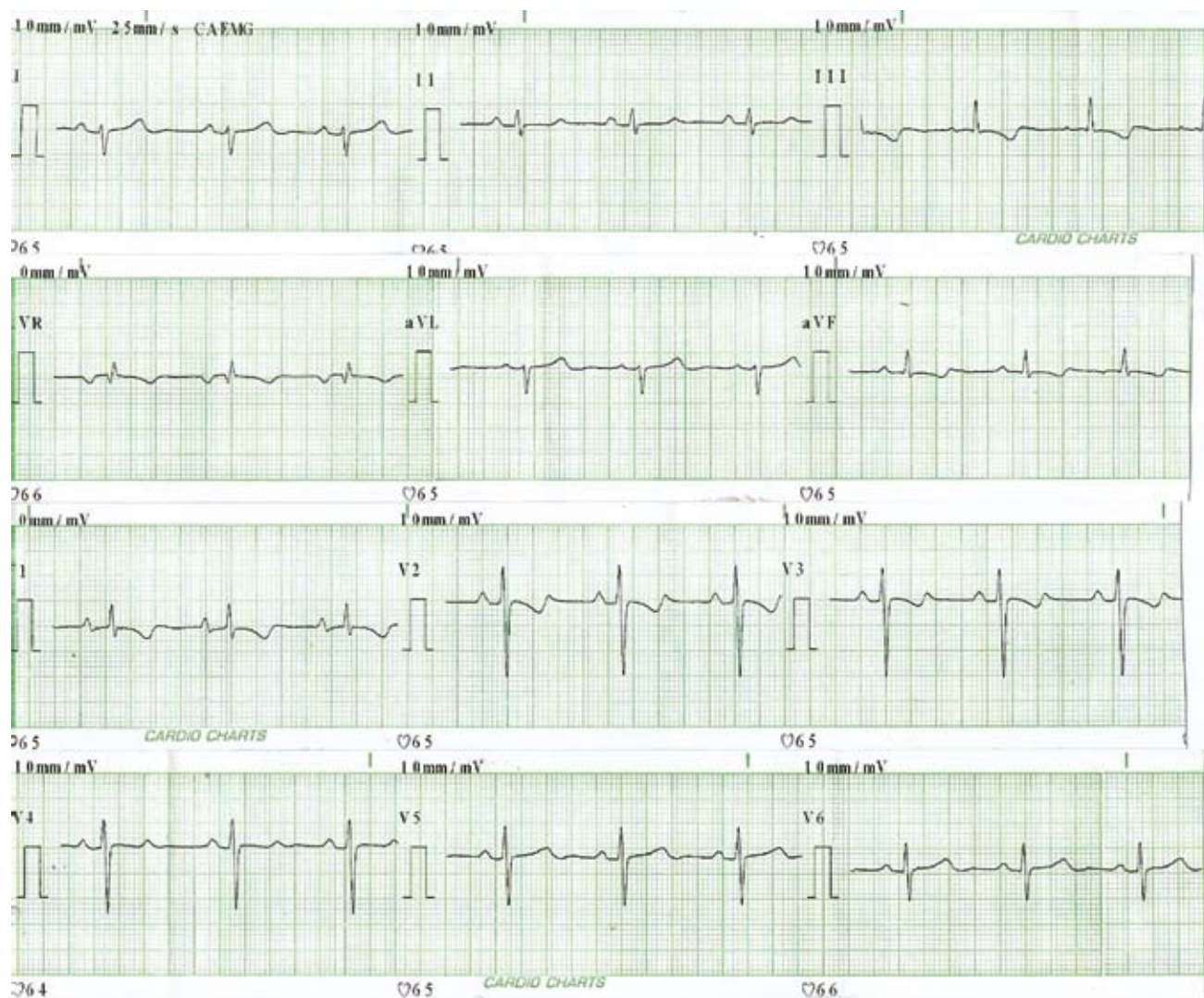


Figura 2. Electrocardiograma que evidencia la severa hipertrofia ventricular derecha con agrandamiento de aurícula derecha y sobrecarga de presiones de cavidades derechas.

La prueba de la caminata de 6 minutos demostró: distancia recorrida 304 metros, FC inicial de 90 lpm y final de 110 lpm, TA inicial de 100/60 mm Hg y final de 120/90 mm Hg, FR inicial de 20 x' y final de 30 x', sintomática por disnea con desaturación de oxígeno del 97% al 89%.

Frente a todos estos hallazgos se comienza con tratamiento con sildenafil, diltiazem, ambas en dosis crecientes, asociando anticoagulación oral. Se indicaron vacunas antineumocócica y antigripal.

Discusión

Las neurofibromatosis (NF) son un grupo de tres trastornos relacionados del sistema nervioso, de afección hereditaria autosómica dominante, con expresión clínica variable y genéticamente diferentes, causantes de tumores que crecen alrededor de los nervios. Los tumores comienzan en las células que componen la vaina de mielina y a menudo se propagan a las áreas adyacentes. El tipo de tumor que se desarrolla depende de su ubicación en el cuerpo y del tipo

de células implicadas. Los tumores más comunes son los neurofibromas, que se desarrollan en el tejido que circunda los nervios periféricos. La fisiopatología parece estar relacionada a mutaciones en los genes que participan de la supresión del crecimiento tumoral en el sistema nervioso. Estas mutaciones hacen que los genes, identificados como NF1 (tipo 1) y NF2 (tipo 2), dejen de producir proteínas específicas que controlan la producción celular. Sin estas proteínas, las células se multiplican fuera de control y forman tumores.

La NF tipo 1 es la más frecuente, comprende el 85-90% de todas las NF, siendo una enfermedad sistémica progresiva que abarca los tejidos del mesodermo y ectodermo, delineada por Von Recklinghausen en 1882, genodermatosis con herencia autosómica dominante con una prevalencia de 1 en 3000 nacimientos e incidencia de 1 por cada 4000 nacidos vivos, donde el gen alterado se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 17 y se hereda de forma autosómica dominante, con una penetrancia cercana al 100% y una expresividad muy variable^{3,8}.

Los rasgos más destacados son las manchas color café

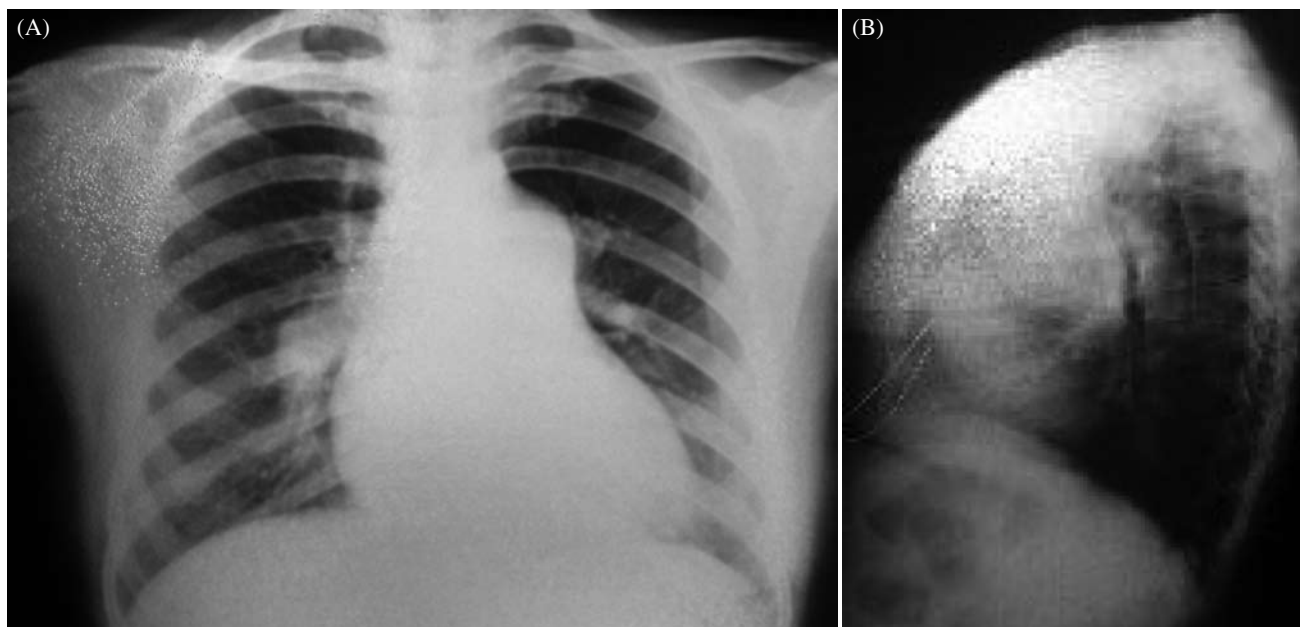


Figura 3. Radiografía de tórax de frente (A) y perfil (B) con índice cardiotorácico $>50\%$ por aumento de la aurícula derecha y el ventrículo derecho. Se evidencia arco de la arteria pulmonar prominente y convexo.

con leche y los neurofibromas cutáneos múltiples. A nivel histológico, la lesión característica de la NF tipo 1 es el neurofibroma, que es el tumor derivado de los elementos de sostén del nervio y pueden aparecer en cualquier localización¹⁴.

Pueden existir alteraciones neurológicas, esqueléticas, hipertensión arterial asociada a feocromocitoma, fibrosis pulmonar y alteraciones vasculares descritas en diversos territorios como riñón, mesenterio, retina, sistema nervioso central y pulmón¹⁸.

Las manifestaciones vasculares están caracterizadas por estenosis, oclusión, ruptura y formación de aneurismas o fístulas en arterias de mediano y gran tamaño, pudiendo ocurrir en cualquier parte del cuerpo^{3,9}.

Las vasculopatías por NF tipo 1 podrían dividirse en tres tipos: las que afectan la intima de las arterias de gran calibre con proliferación de musculo liso; las afectaciones de las arterias musculares y elásticas de mediano calibre, con proliferación de musculo liso asociada a fibrosis y neoangiogénesis; y las lesiones que ocurren en pequeñas arterias y arteriolas con proliferación intimal plexiforme⁹.

La estenosis de la arteria renal con áreas difusas, ectasia o formación de aneurismas, es la lesión más común asociada a la NF tipo 1, aunque la hipertensión renovascular ocurre en menos del 1% de estos pacientes. Las lesiones por fragilidad vascular como hematomas están ocasionalmente reportadas³.

La complicación neurovascular más común es la estenosis o enfermedad oclusiva intracraneal, que usualmente ocurre en niños o adolescentes³.

Con respecto a la hipertensión pulmonar (HP) los datos epidemiológicos estiman una prevalencia de 5-25 casos/millón de habitantes y una incidencia de 1-2,4 casos/año/millón de habitantes^{16,17}.

La hipertensión pulmonar secundaria a NF corresponde al grupo 5.2 de la clasificación de *Dana Point* para HP, secundaria a desordenes sistémicos, definida fisiopatológicamente como mecanismos poco claros o multifactorial y, debido a la heterogeneidad de este grupo, es imposible realizar una descripción adecuada de la genética, la epidemiología y los factores de riesgos asociados^{1,2,15}.

La HP es una complicación muy rara en la NF, su mecanismo fisiopatológico no está claro, siendo su hipótesis secundaria a una vasculopatía subyacente¹⁰⁻¹².

En biopsias de pulmón obtenidas de pacientes con NF e HP, se observaron lesiones plexiformes que toman vasos de pequeño y mediano calibre⁷. Estas lesiones no deberían confundirse con los neurofibromas plexiformes que son distintivos de los tumores congénitos que se observan en el 25-40% de los pacientes con NF⁷.

Las lesiones plexiformes son el sello de la arteriopatía vascular plexogénica que están asociadas no sólo con la NF, sino también con varios tipos de HP severa, como por ejemplo la HP idiopática, asociada a los anorexígenos o por VIH⁷.

Los cambios patológicos que ocurren en arterias de pequeño y mediano calibre en pacientes con NF pueden ser similares a aquellos pacientes con periarteritis nodosa, con formación de obliteraciones lumbinales y microaneurismas, siendo distinguidas de éstas por la ausencia de inflamación perivascular y la falta de necrosis tisular¹³.

El reconocimiento temprano de la HP en estos pacientes es muy importante para determinar su pronóstico, sin embargo el *screening* de los pacientes con NF no está recomendado por la baja incidencia de hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar (5,5%), en caso de disnea es una de las causas a descartar¹⁰.

Aproximadamente, el 10-15% de los pacientes con NF presentan afectación torácica. La afectación pulmonar

origina síntomas inespecíficos, de los cuales los más frecuentes pueden ser disnea que aparece en el 80% de los casos, tos en el 32% y dolor torácico en el 5%. Un 11% de los pacientes pueden ser asintomáticos¹⁴.

La HP por NF puede estar relacionada a causas secundarias como la fibrosis pulmonar y el tromboembolismo pulmonar¹⁰.

La NF pulmonar produce, de forma mayoritaria, un patrón obstructivo en las pruebas respiratorias funcionales. Aunque se han descrito casos de patrón restrictivo y mixto. En prácticamente todos los casos, se observa una disminución de la capacidad de difusión¹⁴.

Varias anormalidades cardiológicas pueden encontrarse en el ecocardiograma Doppler de los pacientes con NF, algunas de ellas como la comunicación interauricular pueden estar asociadas como causa de HP⁶.

Hay también casos descritos de la asociación de NF e HP asociada a hipertiroidismo⁴⁻⁵.

El *test* de vaso-reactividad a la HP en estos pacientes tiene una indicación II b, aunque si el paciente es respondedor, tiene mejor pronóstico^{15,10}.

El tratamiento específico de la HP en este tipo de patología es muy similar a la de otras etiologías, siendo el sildenafil, bosentan y epoprostenol también efectivos¹⁰.

En el caso de ser no respondedor al tratamiento farmacológico, la opción de trasplante es válida, pero como los pacientes con NF tienen una alta probabilidad de desarrollar enfermedades neoplásicas, predominantemente del sistema nervioso central y en mayor frecuencia en los que tienen glioma óptico, esta opción debe ser cuidadosamente evaluada¹⁰.

Conclusión

La neurofibromatosis tipo 1, genodermatosis con herencia autosómica dominante, es la más frecuente de las neurofibromatosis, presentándose clínicamente con alteraciones sistémicas y a nivel vascular con afectación de arterias de distintos tamaños y localizaciones. La hipertensión pulmonar en los pacientes con NF puede estar asociada a otras causas secundarias y por lo tanto se deberían descartar todas las patologías con probabilidad de desarrollarla, y en última instancia al descartar éstas, su asociación causal vs el diagnóstico de HP primaria asociada a NF es de muy difícil diagnóstico sin el conocimiento histopatológico o genético. No obstante el pronóstico y el tratamiento en estos últimos dos casos no varían independientemente del diagnóstico.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen que reportar ningún conflicto de intereses.

Recursos financieros

No hubo apoyo financiero para este trabajo

Referencias bibliográficas

1. Bortman G. Presentación clínica y clasificación actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1): 27-32.
2. Naval N. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2011;6(1): 30-38.
3. Schievink WI, Michels VV, Piegras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke* 1994;25:889-903.
4. Sakane N et al. Von Recklinghausen's disease with Hyperthyroidism. *Intern Med* 1997;36 (4):289-92.
5. Simeoni S, Puccetti A, Chilosi M, Tinazzi E, Prati D, Corrocher R, Lunardi C. Type 1 neurofibromatosis complicated by pulmonary artery hypertension. Case report. *J Med Invest* 2007;54(3-4):354-58.
6. Tedesco MA, Di Salvo G et al. The heart in neurofibromatosis type 1: an echocardiographic study. *Am Heart J* 2002;143(5):883-8.
7. Stewart Douglas R, Cogan Joy D; Kramer Mordechai R et al. Is Pulmonary Arterial Hypertension in Neurofibromatosis Type 1 Secondary to a Plexogenic Arteriopathy? *Chest* 2007;132(3):798-808.
8. Vidarte G, Laura A, Ruiz E. Neurofibromatosis segmentaria verdadera. *Dermatología Peruana* 2000;10(2):124-126.
9. Lie JT. Vasculopathies of neurofibromatosis Type 1. *Cardiovasc Pathol* 1998;7:97-98.
10. Gumbiene L et al. Pulmonary Hypertension: a fatal complication of Neurofibromatosis Type 1. *Respir Care* 2011;56 (11): 1844-1848.
11. Samuels N, Berkman N, Milgater E, Bar-Ziv J, Amir G, Kramer MR. Pulmonary hypertension secondary to neurofibromatosis: intimal fibrosis versus thromboembolism. *Thorax* 1999;54:858-859.
12. Montani D, Coulet F, Girerd B, Eyries M, Bergot E, Mal H, Biondi G, Dromer C, Hugues T, Marquette C, O'Connell C et al. Pulmonary Hypertension in Patients With Neurofibromatosis Type I. *Medicine* 2011; (Vol 90) 3: 201-211.
13. Kenneth HF, Richard PJ, Robert LR. Vascular Manifestations of von Recklinghausen's disease. *West J Med* 1975;122(10):110-116.
14. Segrelles G, Pinedo C, Martín-Carabajo C, Cano P, Valenzuela C, Ma Giró R. Afectación pulmonar de la neurofibromatosis: a propósito de un caso. *Rev Patol Respir* 2009;12(1):33-35.
15. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Simon Gibbs J, Gómez-Sánchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS). *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(12):1464.e1-e58.
16. Bichara VM, Ventura HO, Perrone SV. Hipertensión pulmonar: la mirada del especialista. *Insuf Card* 2011;6(2):65-79.
17. Perrone SV. Estrategia terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009;4(1):33-43.
18. Engel PJ, Baughman RP, Menon SG, Kereiakes DJ, Taylor L, Scott M. Pulmonary Hypertension in Neurofibromatosis. *Am J Cardiol* 2007;99:1177-1178.