HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A NEUROFIBROMATOSIS

PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED TO NEUROFIBROMATOSIS

CRISTIAN BOTTA[2], RICARDO FERNÁNDEZ[2], CARLOS BECKER[2], PABLO GAGGIAMO[1], MAURO GARCÍA[1], MARIO CIBILS[2], GISELA GENTINETA[3], LEANDRO TOMAS[1]

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 conocido. Presentamos el caso de una paciente con hipertensión pulmonar asociada a neurofibromatosis sin otra etiología demostrada.

Palabras clave: hipertensión pulmonar - neurofibromatosis - insuficiencia cardíaca.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension secondary to systemic disease belongs to an association included in the latest guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology, but given its heterogeneity and rarity, there is no pathophysiological substrate. We report a patient with pulmonary hypertension associated with neurofibromatosis without another etiology demonstrated.

Keywords: pulmonary hypertension - neurofibromatoses - heart failure.

REVISTA CONAREC 2014;30(125):181-184 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

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 (HP) 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].

CASO CLÍNICO

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 extabaquista, 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 sin complicaciones. 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.

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 fron-

1. Médico Residente de Cardiología del Hospital J. M. Cullen, Santa Fe, Santa Fe, Argentina.
2. Médico Especialista en Cardiología.
3. Ex-Residente de Clínica Médica del Hospital J. M. Cullen.

Correspondencia: leandromtomas@gmail.com.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses

Recibido: 03/02/2014 | Aceptado: 12/03/2014

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

tal con signos de hipertrofia ventricular derecha tipo A (tipo asa anterior) con relación R/S enV1 >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 se observó un índice cardiotorácico >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 se encontró dilatación de cavidades derechas, hipertrofia severa de la pared libre del VD, disfunción sistólica moderada del VD, insuficiencia tricuspídea y pulmonar moderada, con medición de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) de 67 mmHg, ventrículo izquierdo de dimensiones normales con función sistólica conservada, aplanamiento del *septum* interventricular en diástole. No se observaron comunicación interauricular ni 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; en la ventana pulmonar, bronquiectasia en ambos lóbulos inferiores y patrón en mosaico en campo pulmonar izquierdo con segmentos basales de lóbulo inferior izquierdo.

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

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 mmHg respectivamente, presión *wedge* (PW) o de enclavamiento capilar pulmonar de 14 mmHg, volumen minuto cardíaco (VMC) de 3,98 L/min, resistencia vascular pulmonar (RVP) de 603 dinas.seg.cm, 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 respectivamente, PW de 4 mmHg, VMC de 4,54 L/min, RVP 370 dinas.seg.cm^{-5}, SAT del 94% y FR 20 x'.

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 comenzó con tratamiento con sildenafil, diltiazem, ambas en dosis crecientes, asociando anticoagulación oral. Se indicaron vacunas antineumocócica y antigripal.

DISCUSIÓN

La neurofibromatosis (NF) representa un grupo de tres trastornos relacionados del sistema nervioso, de afección heredi-

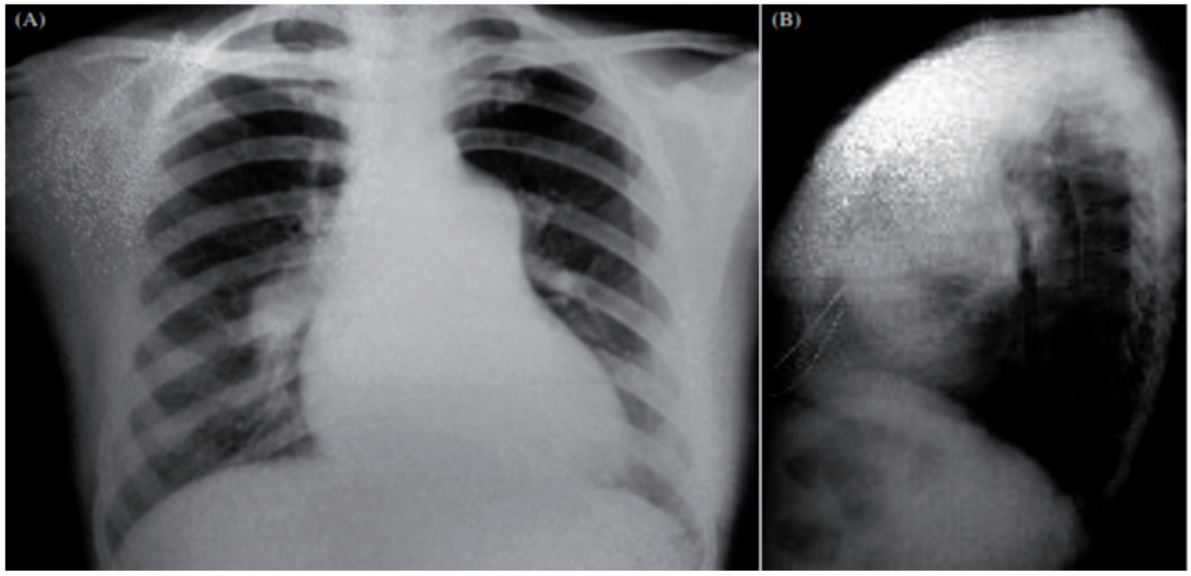

Figura 3. *Radiografía de tórax de frente (a) y perfil (b) con índice cardiotorácico > 50 % por aumento de la aurícula derecha y el ventrículo derecho. Se evidencia arco de la arteria pulmonar prominente y convexo.*

taria autosómica dominante, causante 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. Los 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 NF1 (tipo 1) y NF2 (tipo 2), que participan de la supresión del crecimiento tumoral en el sistema nervioso.

Los rasgos más destacados son las manchas color café con leche y los neurofibromas cutáneos múltiples. Pueden existir alteraciones neurológicas, esqueléticas, hipertensión arterial asociada a feocromocitoma, fibrosis pulmonar y alteraciones vasculares descriptas en diversos territorios como riñón, mesenterio, retina, sistema nervioso central y pulmón[5].

Con respecto a la 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[8].

La HP es una complicación muy rara en la NF, se piensa que la causa podría estar relacionada con una vasculopatía subyacente, sin embargo, su mecanismo fisiopatológico no se conoce con claridad.

El reconocimiento temprano de la HP en estos pacientes es muy importante para determinar su pronóstico.

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 HP[7].

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 efectivos[11].

En el caso de ser no respondedor al tratamiento farmacológico, la opción de trasplante es válida.

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[3,10].

La HP 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, lo cual es muy difícil sin el conocimiento histopatológico o genético.

No obstante, el pronóstico y el tratamiento en estos últimos dos casos no varían independientemente del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Bortman G. Presentación clínica y clasificación actual de la hipertensión arterial pulmonary. InsufCard 2009; 4(1): 27-32.*
2. *Naval N. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar. InsufCard 2011;6(1): 30-38.*
3. *Schievink WI, Michels VV, Piepgras 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. *Segrelles G, Pinedo C, Martín-Carbajo 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.*
6. *Simeoni S, Puccetti A, Chilosi M, Tinazzi E, Prati D, Corrocher R, et al. Type*

1 neurofibromatosis complicatedby pulmonary artery hypertension. Case report. J Med Invest2007;54(3-4):354-58.

7. *Tedesco MA, Di Salvo G, Natale F, Pergola V, Calabrese E, Grassia C, et al. The heart in neurofibromatosis type 1: an echocardiographic study. Am Heart J 2002;143(5):883-8.*
8. *Stewart DR1, Cogan JD, Kramer MR, Miller WT Jr, Christiansen LE, Pauciulo MW, et al. Is Pulmonary Arterial Hypertension in Neurofibromatosis Type 1 Secondary to a Plexogenic Arteriopathy? Chest2007;132(3):798-808.*
9. *Bichara VM, Ventura HO, Perrone SV. Hipertensión pulmonar: la mirada del especialista. Insuf Card 2011;6(2):65-79.*
10. *Vidarte G, Laura A, Ruiz E. Neurofibromatosis segmentaria verdadera. Dermatología Peruana 2000;10(2):124-126.*
11. *Gumbiene L, Petrulioniene Z, Rucinskas K, Maneikiene V, Serpytis P, Dranenkiene A, et al. Pulmonary Hypertension: a fatal complication of Neurofibromatosis Type 1. Respir Care 2011;56:1844-1848.*