

Doença coronariana obstrutiva grave em um adulto jovem com neurofibromatose tipo 1. Existe alguma conexão?

Severe obstructive coronary artery disease in a young adult with neurofibromatosis type 1. Is there any connection?

Mauro de Deus Passos^{1,2,5}, Gustavo Carvalho³, Karen Anelize Toso Passos^{4,5}, Isabella Godoy Gomes⁶

Recebido da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

RESUMO

Paciente de 37 anos, portador de neurofibromatose tipo 1 que se apresentou com quadro de dor torácica típica. Exceto pelo sexo masculino, não apresentava outros fatores de risco pessoais ou familiares para doença arterial coronária. Com o eletrocardiograma de repouso normal e um ecocardiograma transtorácico mostrando apenas hipertrofia ventricular esquerda de grau discreto, realizou teste de esforço que foi fortemente positivo para doença arterial coronariana. Com esse resultado e considerando a baixa faixa etária e a escassez de fatores de risco, o paciente foi encaminhado para a ecocardiografia com estresse farmacológico, que deflagrou dor torácica típica e alterações segmentares da contratilidade com baixas doses de dobutamina. Encaminhado para a cineangiocoronarografia, detectou-se lesão multivascular grave, com indicação para tratamento cirúrgico (revascularização do miocárdio). Questiona-se, após breve revisão da literatura, eventual associação entre a presença e gravidade da doença arterial coronariana e a neurofibromatose tipo 1.

Descritores: Neurofibromatose tipo 1; Doença da artéria coronariana; Dor no peito

ABSTRACT

Male patient, 37 years old, affected by neurofibromatosis type 1 who presented with typical chest pain. Except for being male, he had no other risk factors, personal or family history of coronary

artery disease. With normal resting electrocardiography and a transthoracic echocardiogram showing mild left ventricular hypertrophy, we performed stress test, which was strongly positive for coronary artery disease. With this result and considering the young age and lack of risk factors, the patient was referred for pharmacologic stress echocardiography, which triggered typical chest pain and electrocardiographic changes with low doses of dobutamine. The patient was referred to cineangiocoronariography, which showed multivascular serious injury, with an indication for surgery (myocardial revascularization). After a brief literature review, we wonder if there is a possible association between the presence and severity of coronary artery disease and neurofibromatosis type 1.

Keywords: Neurofibromatosis 1; Coronary artery disease; Chest pain

RELATO DO CASO

Paciente, 37 anos, sexo masculino, admitido para investigação de precordialgia. Referia que a dor torácica iniciara há aproximadamente seis meses e era de característica típica. Referia ser portador de neurofibromatose tipo 1 (NF1). Negava antecedentes de hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* e tabagismo. Não apresentava histórico familiar de doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, morte súbita ou NF1. Apresentava índice de massa corporal na faixa normal. No exame físico, apresentava neurofibromas faciais, com distribuição predominantemente periorbital bilateralmente (Figura 1). O eletrocardiograma de repouso era normal. No ecocardiograma transtorácico, o ventrículo esquerdo apresentava-se discretamente hipertrófico, porém com função contrátil global e segmentar preservada. Realizou teste de esforço, que foi fortemente positivo para isquemia miocárdica induzida pelo esforço físico (dor torácica típica com alteração eletrocardiográfica). Submetido à cineangiocoronarografia (Figura 2), que mostrou: (1) circulação coronária: tipo coronária direita (CD) dominante; (2) CD: apresentando irregularidades parietais difusas e lesão segmentar de 90% no terço médio, além de ramo descendente posterior de fino calibre, com lesão segmentar de 95% no terço médio; (3) coronária esquerda: tronco com lesão de 60% no terço médio; descendente anterior (DA) apresentando irregularidades parietais difusas e lesão segmentar de 90% nos terços proximal e médio; *diagonalis* com irregularidades parietais difusas; circunflexa apresentando irregularidades parietais difusas

1. Hospital Universitário de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

2. Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (FMUnB), Brasília, DF, Brasil.

3. Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

4. Hospital Regional de Sobradinho, Sobradinho, DF, Brasil.

5. DIAGNOSIS – Diagnóstico por Imagem, Formosa, GO, Brasil.

6. Faculdade Atenas, Paracatu, MG, Brasil.

Data de submissão: 10/08/2015 – Data de aceite: 13/08/2015

Conflito de interesses: não há.

Fontes de financiamento: não há.

Endereço para correspondência:

DIAGNOSIS – Diagnóstico por Imagem
Avenida Brasília, 1.100, Sala 105 – Formosinha
73813-010 – Formosa, GO, Brasil
E-mail: mauropassos@cardiol.br



Figura 1. Neurofibromas faciais.

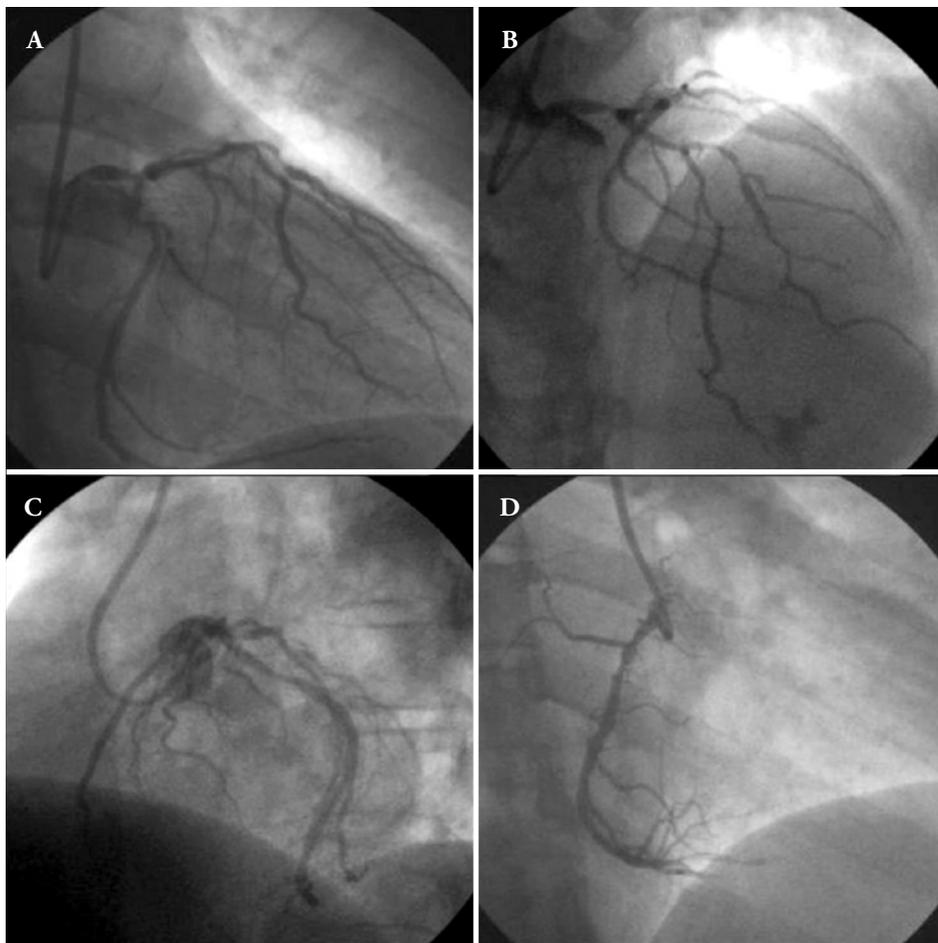


Figura 2. Cineangiocoronariografia. (A) Angiografia da coronária esquerda na projeção oblíqua anterior direita axial caudal, evidenciando tronco com lesão grave no terço distal. Ramo circunflexo com lesão grave no terço proximal e fino ramo marginal com lesão proximal. Ramo descendente anterior com lesão grave extensa no terço proximal e médio, envolvendo a origem e o terço proximal do primeiro ramo diagonal. (B) Angiografia da coronária esquerda na projeção oblíqua anterior direita axial cranial, evidenciando tronco com lesão grave no terço distal. Ramo descendente anterior com lesão grave extensa no terço proximal e médio, envolvendo a origem e o terço proximal do primeiro ramo diagonal. (C) Angiografia da coronária esquerda na projeção oblíqua anterior esquerda axial caudal, evidenciando tronco bifurcado com lesão grave no terço distal. Ramo circunflexo com lesão grave no terço proximal e fino ramo marginal com lesão proximal. Ramo descendente anterior com lesão grave extensa no terço proximal; e (D) Angiografia da coronária direita na projeção oblíqua anterior direita, dominante, demonstrando lesão grave no terço proximal.

e lesão de 70% no terço proximal; segundo ramo marginal de fino calibre, com lesão de 99% no terço proximal. Foi encaminhado para cirurgia de revascularização do miocárdio, com a realização de anastomose da artéria torácica interna esquerda (mamária) para a DA e “ponte de safena” para a CD e primeira marginal esquerda.

DISCUSSÃO

Trata-se de um paciente jovem portador de NF1, sem antecedentes pessoais de hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, obesidade, tabagismo e, ainda, sem histórico familiar de coronariopatia, que se apresentou em no Serviço de Cardiologia com quadro de torácica típica. A investigação pré-cateterismo foi fortemente sugestiva de DAC, A cineangiocoronariografia mostrou lesões coronárias obstrutivas graves, que foram tratadas por meio de revascularização cirúrgica do miocárdio.

A NF-1, também conhecida como doença de Von Recklinghausen, é uma condição autossômica dominante causada por mutação do gene NF-1, que está localizado no locus gênico 17q11.2. O gene NF1 sintetiza uma proteína denominada neurofibromina, que atua como um supressor tumoral. A NF1 representa 95% dos casos de neurofibromatose, com uma prevalência de um para cada cinco mil nascidos, sendo considerada uma das doenças hereditárias mais comuns⁽¹⁾. Estima-se que 50% dos casos de NF1 resultem de mutação de novo. Apresenta expressividade variável, entre diferentes famílias, entre diferentes indivíduos de uma mesma família e entre diferentes segmentos corporais de um mesmo indivíduo. Os achados clínicos mais comuns são as “manchas café com leite”, os neurofibromas cutâneos e os nódulos de Lisch da íris.

As manifestações cardiovasculares da NF1 incluem hipertensão arterial sistêmica, cardiomiopatia hipertrófica, várias cardiopatias congênicas, alterações vasculares e arritmias. A NF1 parece estar associada com várias malformações do sistema cardiovascular⁽²⁾. No entanto, em pacientes adultos com NF1, o envolvimento cardíaco é raro. Parece existir uma correlação entre a NF1 e a cardiomiopatia hipertrófica^(3,4). As alterações coronárias são pouco encontradas. A hipertensão pode ser um fenômeno isolado, ou ocorrer devido à estenose da artéria renal, coarctação da aorta e, menos frequentemente, por feocromocitoma. Vários casos de doença cardíaca congênita foram associados com a NF1. Na casuística de Neiman et al., usando como método diagnóstico a cateterização cardíaca, foram encontradas evidências de cardiopatia congênita em 6 (7,7%) de 78 pacientes, sendo a estenose valvar pulmonar a lesão mais frequente (2,6%).⁽⁵⁾ A estenose pulmonar, valvar ou dos ramos arteriais parece ser a lesão congênita mais associada com a NF1⁽⁶⁾. Tedesco et al., usando a ecocardiografia transtorácica, encontrou anormalidades cardíacas em 13 de 48 pacientes jovens com NF1, com a comunicação interatrial do tipo ostium secundum encontrada em dois pacientes⁽⁴⁾. Nessa mesma casuística, estenose do ramo esquerdo da artéria pulmonar foi observada em apenas um paciente e outras estenoses envolvendo a via de saída do ventrículo direito não foram observadas⁽⁴⁾. Em resumo, não é consenso que a NF1 esteja associada com um aumento de risco para a ocorrência de defeitos cardíacos congênitos ou

que esteja relacionada a um tipo particular de malformação. A adição do Doppler Tecidual na avaliação ecocardiográfica básica permitiu observar, nos indivíduos com NF1, alterações morfológicas e funcionais ainda mais precoces, que incluíam aumento das dimensões do átrio esquerdo, prolongamento dos tempos de desaceleração e de relaxamento isovolumétrico, entre os outros parâmetros⁽⁷⁾. Além dos defeitos cardíacos congênitos e da cardiomiopatia hipertrófica, tumores cardíacos e lesões coronárias têm sido descritas em associação com a NF1. As alterações vasculares incluem aneurismas das artérias coronárias e da aorta abdominal e a doença arterial coronariana (formação de fibromas intravasculares). Vários casos de pacientes jovens com NF1 e aneurismas coronários, que evoluíram com infarto do miocárdio ou morte súbita, já foram descritos^(8,9).

Estima-se que 13,2 milhões de norte-americanos apresentam DAC, 6,5 milhões dos quais têm angina pectoris e 7,2 milhões tiveram um infarto do miocárdio⁽¹⁰⁾. Com base no Framingham Heart Study, o risco durante toda a vida de desenvolvimento de uma DAC sintomática após a idade de 40 anos é de 49% para os homens e 32% para as mulheres⁽¹¹⁾. Apesar de seu elevado risco de ocorrência e prevalência, dados do Center for Disease Control and Prevention (CDC) mostraram que sua incidência na população norte-americana, no período de 2006 a 2010, sofreu um declínio global de 6,7 para 6,0%, justificado pelos programas de prevenção⁽¹²⁾. Trata-se de uma doença que afeta predominantemente os indivíduos mais velhos, sendo baixa sua incidência em indivíduos jovens. Estudos têm demonstrado que somente 3% de todos os casos de DAC e de 2 a 6% de todos os casos de infarto ocorrem em indivíduos menos de 45 anos⁽¹³⁾. A literatura brasileira sobre prevalência e incidência de DAC, principalmente em indivíduos jovens, é pobre, restringindo-se, na ampla maioria das vezes, aos dados de internação e aos procedimentos do Sistema Único de Saúde (SUS). Na população de Pelotas (RS), Alves et al. encontraram prevalência de angina entre os 1.680 indivíduos estudados, todos acima dos 40 anos de idade, de 8,2%⁽¹⁴⁾. É mais comumente causada por uma placa ateromatosa, mas a DAC obstrutiva também possui muitas outras causas não ateroscleróticas, como as anomalias congênitas da coronária, a ponte miocárdica, a arterite coronariana associada às vasculites sistêmicas e a doença coronariana induzida pela radiação⁽¹¹⁾.

Questiona-se, no presente, relato, se a NF1 poderia também ser causa de DAC obstrutiva. A demonstração da ausência de placas ateromatosas como causa das obstruções poderia reforçar essa hipótese. O ultrassom intraconarionário, ao permitir o estudo in vivo da parede vascular, dos componentes da placa aterosclerótica, das mudanças quantitativas e qualitativas que ocorrem no ateroma em várias circunstâncias poderia contribuir na sua definição diagnóstica⁽¹⁵⁾.

Após o exposto, parece apenas provável a hipótese de que NF1 tenha contribuído para o desenvolvimento da doença arterial coronária no paciente em estudo. No entanto, a gravidade com que a DAC se expressou no mesmo justifica investigar eventuais sinais e sintomas cardiovasculares nos portadores de NF1 com maior detalhamento.

REFERÊNCIAS

1. Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet.* 1989;26(11):704-11.
2. Lin AE, Birch PH, Korf BR, Tenconi R, Niimura M, Poyhonen M, et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet.* 2000;(95): 108-17.
3. Sanchís Calvo A, Salvador Sanz A, Martí-Bonmatí L, Andrés Ferreres F, Vaquerizo Montilla B. [Hypertrophic cardiomyopathy and neurofibromatosis type 1]. *An Pediatr (Barc).* 2004(60):94-5. Spanish.
4. 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):883-8.
5. Neiman HL, Mena E, Holt JF, Stern AM, Perry BL. Neurofibromatosis and congenital heart disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1974;(122):146-9.
6. Lin AE1, Birch PH, Korf BR, Tenconi R, Niimura M, Poyhonen M, Armfield Uhas K, Sigorini M, Virdis R, Romano C, Bonioli E, Wolkenstein P, Pivnick EK, Lawrence M, Friedman JM. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet.* 2000 Nov 13;95(2):108-17.
7. Daly MP, Rubinsteins MN. A case of neurofibromatosis associated with a coronary artery aneurysm and myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 1992;15(8):616-8.
8. Tedesco MA, Di Salvo G, Natale F, Graziano L, Grassia C, Calabrò R, et al. Early cardiac morphologic and functional changes in neurofibromatosis type 1 hypertensives: an echocardiographic and tissue Doppler study. *Int J Cardiol.* 2005;101(2):243-7.
9. Kandarpa K, Stoll JF, Reiss C, Rutherford JD, Cohn LM. A case of neurofibromatosis associated with a coronary artery aneurysm and myocardial infarction. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1988;11(3): 143-5.
10. American Heart Association (AHA). Heart disease and stroke statistics - 2006 Update. Dallas: AHA; 2006.
11. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of coronary heart disease - United States, 2006-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;(60):1377-412.
12. Morrow DA, Gersh BJ. Doença arterial coronariana crônica. In: Peter Libby, et al (ed.). *Tratado de Medicina Cardiovascular.* Trad.: Alexandre Marcelli Midão, et al. Elsevier; 2010. p. 1353-417.
13. Jalowiec DA, Hill JA. Myocardial infarction in the young and in woman. *Cardiovasc Clin.* 1989;20(1):197-206.
14. Alves L, Cesar JA, Horta BL. Prevalence of angina pectoris in Pelotas, south of Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95(2):179-85.
15. Abizaid A, Mintz GS, Abizaid AS, Satler LF, Popma JJ, Pichard AD, et al. Aplicação clínica do ultra-som intracoronário. *Arq Bras Cardiol.* 1997(69):263-5.