

Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária Apresentando-se como Venopatia Oclusiva

Occlusive Venopathy Phenotype in Hereditary Pulmonary Arterial Hypertension

Sonia Meiken Franchi, Vera D. Aiello, Antonio Augusto Lopes

Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Um homem de 33 anos com hipertensão arterial pulmonar hereditária teve um diagnóstico confirmado de venopatia oclusiva e microvasculopatia. O paciente permaneceu estável por 3 anos e meio recebendo sildenafil via oral, 75 mg 3x/dia (teste de caminhada de seis minutos de 375 m vs 105 m basal), mas necessitou da adição de bosentana (125 mg 2x/dia) posteriormente. A despeito do desfecho fatal após 5 anos, as observações sugerem um utilidade potencial dos vasodilatadores como uma ponte para o transplante de pulmão em casos selecionados com envolvimento venocapilar significativo. A ocorrência de lesões veno-oclusivas e capilares na forma familiar da hipertensão arterial pulmonar enfatiza as dificuldades com a atual classificação da doença.

A 33-year-old male with severe hereditary pulmonary arterial hypertension had a confirmed diagnosis of occlusive venopathy and microvasculopathy. He remained stable for three and a half years on oral sildenafil, 75 mg t.i.d. (six-minute walked distance of 375 m vs 105 m at baseline), but required addition of bosentan (125 mg b.i.d.), subsequently. Despite the fatal outcome at five years post-diagnosis, the observations suggest a potential usefulness of vasodilators as a bridge for lung transplant in selected cases with significant venous/capillary involvement. The occurrence of veno-occlusive and capillary lesions in the familial form of pulmonary arterial hypertension reinforces the difficulties with the current classification of the disease.

Introdução

A transmissão hereditária da hipertensão arterial pulmonar (HAP) tem sido identificada em 6% a 10% dos indivíduos com HAP. Mutações genéticas no BMPR2 (*bone morphogenetic protein type-2 receptor*) tem sido relatadas em 50% a 90% das famílias com HAP¹. A venopatia pulmonar oclusiva (VPO, anteriormente chamada doença veno-oclusiva pulmonar) é uma forma rara de apresentação histológica da HAP, encontrada em aproximadamente 5% das biópsias de pacientes com doença vascular pulmonar não-explicada^{2,3}. Ainda menos frequente é a apresentação familiar da VPO. Um único relato familiar, com mutação detectada no gene BMPR2⁴, levou à inclusão da VPO (e a microvasculopatia pulmonar, anteriormente chamada hemangiomatose capilar) na primeira categoria diagnóstica de hipertensão pulmonar (mais especificamente, HAP). Uma característica impressionante da VPO é o desfecho desfavorável, em alguns casos, após a administração de vasodilatadores (particularmente epoprostenol), com desenvolvimento de edema pulmonar

maciço e morte^{5,6}. Relatamos o caso de um paciente com VPO confirmada associada com microvasculopatia, com história familiar de HAP, que permaneceu estável por cinco anos com terapia vasodilatadora oral, sem desenvolvimento de edema pulmonar.

Relato de caso

Um homem de 33 anos foi admitido em outubro de 2002, com dispnéia recente e progressiva, edema e perda de peso de aproximadamente 10 kg. Duas irmãs haviam morrido de “hipertensão pulmonar primária”, aos 11 e 14 anos de idade. Não havia outras informações que sugerissem doenças cardíacas, respiratórias ou infecciosas específicas, anormalidades em articulações ou pele ou uso de inibidores de apetite. Ao exame físico, o paciente parecia “fraco” (subnutrido) (peso 60 kg; altura 1,82 m), apresentava hepatomegalia leve e edema de membros inferiores. Um som alto de fechamento da valva pulmonar era ouvido no precórdio. O exame dos pulmões revelou roncos leves e estertores finos em ambos os lados, que desapareceram completamente após a administração de diuréticos. Testes complementares de imagem e laboratoriais para doença cardíaca, hepática e pulmonar, tromboembolismo crônico, esquistossomose, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e doenças de tecidos conectivos foram negativos. As metodologias de seqüenciamento de DNA não mostraram mutações na região codificadora do gene BMPR2 do paciente. Os dados da cateterização cardíaca direita foram compatíveis com hipertensão arterial pulmonar (HAP). Óxido nítrico inalado e sildenafil foram eficazes na redução da resistência vascular pulmonar. Uma acentuada elevação na pressão de

Palavras-chave

Hipertensão pulmonar; venopatia oclusiva pulmonar; microvasculopatia; hipertensão arterial pulmonar hereditária; sildenafil.

Correspondência: Antonio Augusto Lopes •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-900 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: aablopes@usp.br

Artigo recebido em 23/10/09; artigo revisado recebido em 05/11/09; aceito em 29/03/10.

encunhamento pulmonar foi registrada durante a inalação do óxido nítrico (Tabela 1). A biópsia pulmonar a céu aberto confirmou a suspeita de venopatia pulmonar oclusiva (VPO) e revelou a concomitância da microvasculopatia (Figura 1).

Durante os dois primeiros anos de terapia com sildenafil oral (75 mg 3x/dia), houve uma melhora sustentada da

distância caminhada no teste de 6 minutos (105 m e 399 m, respectivamente, valor basal e após 2 anos) associada com um aumento de fluxo pulmonar (e sistêmico) estimado pela ecocardiografia com Doppler (integral velocidade-tempo do fluxo sistólico pulmonar de 0,10 m e 0,19 m, respectivamente). Edema pulmonar nunca foi observado. O estado clínico

Tabela 1 - Dados hemodinâmicos e teste de vasorreatividade pulmonar

	Basal	10ppm NO* (10 min)	Intervalo	75 mg Sildenafil†
Frequência cardíaca (bpm)	89	74	92	81
Pressão sistêmica (mmHg)	sistólica	94	97	95
	diastólica	68	66	62
	média	78	78	76
Pressão pulmonar (mmHg)	sistólica	90	99	78
	diastólica	48	36	49
	média	61	48	65
	encunhamento	8	29	9
Índice cardíaco (l/min/m ²)	1,9	2,3	2,2	2,6
Resistência vascular sistêmica (dyn•s•cm ⁻⁵)	3.156	2.746	2.726	2.522
Resistência vascular pulmonar (dyn•s•cm ⁻⁵)	2.230	661	2.035	892

* Óxido nítrico inalado. † Medidas obtidas uma hora após a administração oral.

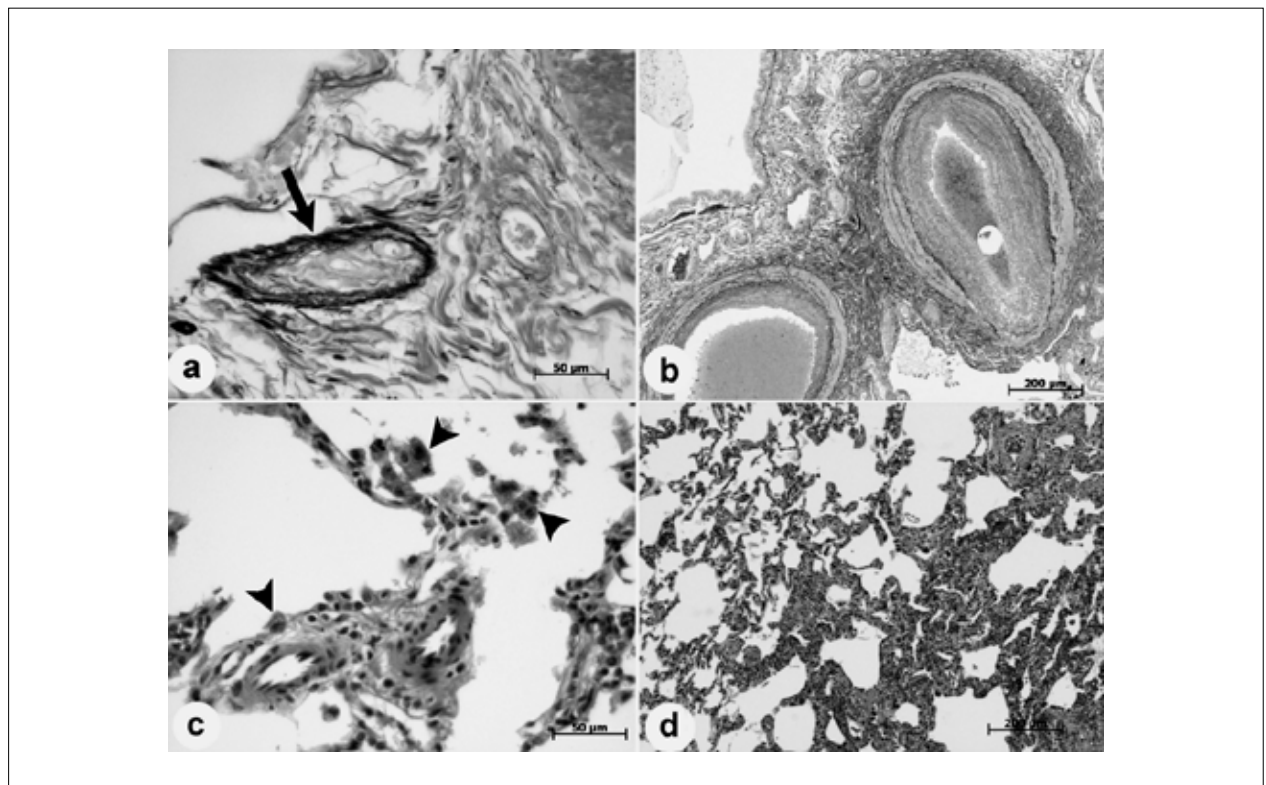


Fig. 1 - Fotomicrografias de uma biópsia de pulmão mostrando: A) vênula com oclusão fibrótica luminal (seta); B) lesões intimais proliferativas graves em artérias pré-acinares; C) Macrófagos com hemossiderina no lúmen dos alvéolos (pontas de setas) e hipertrofia de pequenas arteríolas intra-acinares; D) um foco da chamada "microvasculopatia" (anteriormente hemangiomatose capilar), caracterizada pela proliferação de capilares dentro dos septos alveolares (canto direito inferior). O diagnóstico histopatológico final foi venopatia oclusiva pulmonar concomitante com microvasculopatia. Coloração de hematoxilina-eosina em "c" e "d" e Coloração de Miller para fibras elásticas em "a" e "b". Aumento de 20X (para painéis "c" e "d") e 5X (para painéis "a" e "b").

Relato de Caso

deteriorou-se entre 3 e meio e 4 anos (distância caminhada de 375 m para 261 m); bosentana foi então adicionado (125 mg 2x/dia, via oral, dose final) e o paciente foi colocado na lista de espera para transplante de pulmão. Ele morreu 5 anos após o diagnóstico inicial, a despeito da terapia combinada. Os achados da autópsia confirmaram o diagnóstico inicial.

Discussão

O presente caso adiciona informações à discussão sobre a apresentação familiar da VPO. Primeiramente, como não temos dados histológicos dos outros membros da família (especialmente as duas irmãs que morreram de “hipertensão pulmonar primária”), não podemos afirmar que o fenótipo dos outros indivíduos com HAP era realmente VPO. O mesmo ponto foi discutido por Runo e cols.⁴ em seu relato familiar. Assim, ainda precisa ser esclarecido se a VPO é uma expressão individual da doença vascular pulmonar nessas famílias ou se afeta todos os membros da família. Além disso, a frequente concomitância da venopatia oclusiva e focos de microvasculopatia em tecido pulmonar tem levantado a possibilidade de que elas representem um espectro morfológico da mesma entidade. Em segundo lugar, como não analisamos os outros genes da superfamília TGF-beta, não podemos excluir mutações nesses genes como uma possível explicação para a característica familiar da doença no presente relato. Alternativamente, a possibilidade permanece de que a apresentação da VPO com HAP familiar está relacionada à outros genes que não os da família TGF-beta. De qualquer maneira, a concomitância da VPO/microvasculopatia e apresentação familiar reforça a limitação da atual classificação da hipertensão pulmonar, onde essas condições aparecem separadamente na primeira categoria diagnóstica (hipertensão arterial pulmonar)⁷.

Outro ponto a ser discutido é o curso clínico relativamente estável com a terapia vasodilatadora. Altas doses de sildenafil foram administradas desde o início, já que o tratamento foi iniciado muito antes da publicação do estudo SUPER-1⁸. Apesar das evidências dos efeitos benéficos da sildenafil e da

bosentana na HAP, não houve experiência com o uso desses medicamentos em condições raras, como é o caso da VPO/microvasculopatia. Outra possível explicação para a não-ocorrência de edema pulmonar no presente caso é a presença de lesões acentuadamente obstrutivas no lado arterial da circulação pulmonar (Figura 1). Por outro lado, observações preliminares no laboratório de hemodinâmica sugeriram que a sildenafil, particularmente, pode ter efeitos diferentes na circulação venosa pulmonar, quando comparado com outros vasodilatadores tais como o óxido nítrico inalado⁹. Isso está de acordo com as observações iniciais de leve aumento da pressão de encunhamento pulmonar após a administração de sildenafil (dose única) e aponta para a necessidade de estudos controlados a fim de investigar os efeitos desse medicamento (bem como de outros vasodilatadores) na ocorrência de HAP com envolvimento venoso significativo.

Conclusões

Venopatia pulmonar oclusiva e microvasculopatia podem ocorrer concomitantemente em HAP hereditária. Em casos selecionados, terapia oral com sildenafil pode ser benéfica como ponte para o transplante de pulmão. Estudos controlados são obviamente necessários para se investigar tal possibilidade. Entretanto, a raridade da doença é uma limitação clara ao estudo de grandes séries.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Machado RD, Paucilo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet.* 2001; 68 (1): 92-102.
2. Wagenvoort CA. Lung biopsy specimens in the evaluation of pulmonary vascular disease. *Chest.* 1980; 77 (5): 614-25.
3. Bjornsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc.* 1985; 60 (1): 16-25.
4. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, Loyd JE, Wheeler L, Robbins IM, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167 (6): 889-94.
5. Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, Gossage JR, Bashore T, Tapson VF. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest.* 1998; 113 (1): 237-40.
6. Okumura H, Nagaya N, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Fukuhara S, et al. Effects of continuous IV prostacyclin in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest.* 2002; 122 (3): 1096-8.
7. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M. Update clinical classification of pulmonary hypertension. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, February 2008, Dana Point, California, USA. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S43-54.
8. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2148-57. Erratum in: *N Engl J Med.* 2006; 354 (20): 2400-1.
9. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation.* 2002; 105 (20): 2398-403.