

# *Displasia fibromuscular: um diagnóstico diferencial para as vasculites*

Thais de Carvalho Pontes<sup>1</sup>, Geísa Pereira Rufino<sup>1</sup>, Mariana Galvão Gurgel<sup>1</sup>,  
Arnaldo Correia de Medeiros<sup>2</sup>, Eutília Andrade Medeiros Freire<sup>3</sup>

## RESUMO

A displasia fibromuscular (DFM) envolve artérias de pequeno e médio calibre e é uma causa bem conhecida de hipertensão em mulheres jovens caucasianas, quando envolve as artérias renais. A etiologia da DFM permanece desconhecida, a despeito de inúmeras teorias. Há suspeita de um componente genético, já que a doença atinge primariamente caucasianos. Também é descrita associação entre DFM e antígeno de histocompatibilidade HLA-DRw6. Os principais sítios acometidos são as artérias renais, cerebrais, carótidas, viscerais, ilíacas, subclávias, braquiais e poplíteas. As manifestações clínicas correlacionam-se com o sítio acometido, e a hipertensão arterial sistêmica é um sintoma frequente pelo acometimento das artérias renais em 60%–75% dos casos. O diagnóstico da DFM é feito por meio de exame histopatológico e/ou angiográfico. A DFM pode apresentar-se como doença vascular sistêmica, mimetizando vasculites. Essa compreensão é importante porque tanto a vasculite quanto a DFM podem ter curso clínico grave, e exigem tratamentos diferentes. O diagnóstico diferencial pode ser difícil diante de uma apresentação clínica atípica ou da incapacidade de obter a confirmação histopatológica. Há relatos isolados de DFM mimetizando poliarterite nodosa, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Alport, feocromocitoma, síndrome de Marfan e arterite de Takayasu. Os reumatologistas devem estar atentos para fazer esse diagnóstico diferencial. O tratamento da DFM é recomendado apenas em casos sintomáticos, e consiste em revascularização (cirúrgica ou por angioplastia percutânea transluminal). Na DFM, efeitos da corticoterapia podem ser direta e rapidamente deletérios para a parede vascular, levando à piora das lesões.

**Palavras-chave:** displasia fibromuscular, vasculite, diagnóstico diferencial.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## DEFINIÇÃO, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A displasia fibromuscular (DFM) é uma doença vascular não inflamatória e não aterosclerótica, que envolve artérias de pequeno e médio calibre<sup>1-4</sup> e afeta predominantemente mulheres caucasianas, magras, entre 15 e 50 anos,<sup>5</sup> sem história familiar da doença.<sup>1</sup> A etiologia da DFM permanece desconhecida, a despeito de inúmeras teorias. Supõe-se que haja um componente genético, já que a doença atinge primariamente caucasianos e associa-se com o antígeno de histocompatibilidade HLA-DRw6. É importante lembrar que a DFM foi descrita inicialmente em pares de primos e gêmeos monozigóticos. A predominância feminina e a frequência de descoberta da DFM

durante a gravidez sugerem que o estrogênio desempenhe algum papel na patogênese da doença.<sup>6</sup>

Além desses achados sugestivos de etiologia genética e hormonal, foram descritos casos de DFM associados a transornos de coagulação, como a mutação do fator V Leiden, a presença de anticorpos antifosfolípidos, estresse mecânico<sup>5</sup> e tabagismo.<sup>3</sup>

## CLASSIFICAÇÃO

A classificação da doença é dada segundo a camada atingida primariamente. A DFM pode ser classificada em íntima, média ou adventícia. A displasia da camada média ainda é subdividida

Recebido em 15/07/2010. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses. Universidade Federal da Paraíba – UFPB.

1. Graduanda de Medicina pela Universidade Federal da Paraíba – UFPB

2. Doutor em Bioquímica pela Universidade de São Paulo – USP; Professor-Adjunto do Departamento de Medicina Interna na UFPB

3. Doutora em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP; Professora-Adjunta do Departamento de Medicina Interna na UFPB

Correspondência para: Eutília Andrade Medeiros Freire. Av. Cabo Branco, 3524/501 – Cabo Branco. CEP: 58045-010. João Pessoa, PB, Brasil.

E-mail: eutilia@terra.com.br

em DFM medial, perimedial e medial hiperplásica.<sup>7</sup> A lesão da camada íntima ocorre em menos de 10% dos pacientes, tem evolução mais rápida e, histologicamente, há uma deposição circunferencial de colágeno, sem componente lipídico ou inflamatório envolvidos. Pode haver oclusão arterial e envolvimento simultâneo de várias artérias de médio calibre, como renal, carótida e mesentérica, mimetizando uma vasculite necrotizante.<sup>7</sup> A lesão da camada média é a mais comum (90% dos casos),<sup>8</sup> e tem progressão mais lenta. Já a lesão da camada adventícia é bem menos frequente.<sup>3,5</sup>

---

## PRINCIPAIS ARTÉRIAS ACOMETIDAS

A frequência da DFM na população geral é inferior a 1%, refletindo apenas a forma sintomática.<sup>3</sup> Esta enfermidade, porém, é uma causa bem conhecida de hipertensão em mulheres jovens caucasianas, quando envolve as artérias renais.<sup>1,2</sup>

A DFM afeta as artérias renais com frequência de 60%–75%. A lesão está confinada aos dois terços distais desta artéria,<sup>1,5</sup> envolvendo seus ramos em cerca de 39% dos pacientes. A artéria renal direita é o local dominante da DFM, mas a doença ocorre bilateralmente em 39%–66% de casos. O papel do estresse mecânico como fator etiológico é corroborado pela predominância de lesões à direita, uma vez que a mobilidade desse rim é mais importante que a do rim esquerdo.<sup>6</sup>

Outros leitos vasculares, no entanto, também podem estar envolvidos em 28% dos pacientes com DFM. Lesões displásicas das artérias cefálicas são descritas em 25%–30% dos casos,<sup>9</sup> ocorrem em mulheres adultas jovens (85% dos casos), e a artéria carótida interna é a mais frequentemente afetada (95% dos casos de acometimento das artérias cefálicas), geralmente de modo bilateral (60%–85%), podendo coexistir com a participação das artérias vertebrais.<sup>10</sup> Além disso, foi descrito o acometimento de artérias viscerais, ílfacas, subclávias, braquiais e poplíteas.<sup>1,2,4,11,12</sup>

---

## QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas da DFM são determinadas pela artéria acometida e pelo grau de comprometimento do fluxo sanguíneo arterial. Sintomas cerebrovasculares, decorrentes de DFM em artéria carótida, e hipertensão arterial secundária à DFM em artéria renal são as manifestações mais comuns. O acometimento em outras artérias pode permanecer assintomático.<sup>2,10,11</sup>

Na DFM da artéria renal, em decorrência da obstrução arterial, ocorre isquemia e progressiva perda de parênquima renal, além do quadro clínico de hipertensão arterial.<sup>13</sup>

As manifestações neurológicas incluem ataques isquêmicos transitórios, acidente vascular cerebral, hemorragia subaracnoidea e achados inespecíficos, como dores de cabeça, vertigem e zumbido, hemianopsias,<sup>9</sup> paraparesias atáxicas<sup>14</sup> e alterações mentais, dependendo da área afetada do cérebro. Foram descritas hiperorexia, sono excessivo, falta à escola e ao trabalho e alucinações visuais relacionadas com a afecção do núcleo caudado<sup>8</sup> devido à oclusão.<sup>11</sup>

Em caso de estenose de artérias coronárias, o paciente pode não se apresentar com sintomas, como angina, mas geralmente apresenta alterações ao eletrocardiograma, como fibrilação ventricular, aparecimento de onda Q e elevação de segmento ST.<sup>15</sup>

---

## DIAGNÓSTICO

Em caso de acometimento renal, o único achado no exame físico que pode sugerir DFM é um sopro sistólico e diastólico abdominal ou em flanco.<sup>1</sup> A ecografia com *doppler*, a angiotomografia computadorizada e a angiorressonância magnética são úteis na detecção de lesões de DFM em alguns casos. Esses exames devem ser realizados para descartar a presença de aneurismas intracranianos.<sup>16–18</sup>

O diagnóstico da DFM é feito por exame histopatológico ou angiográfico.<sup>2,11</sup> Esse exame, além de método diagnóstico, sugere qual é a camada acometida, uma vez que cada uma apresenta padrão diferenciado ao exame de imagem. O envolvimento da camada média é visto como o clássico padrão de “colar de pérolas”, em que há espessamento e afinamento sequencial do seguimento de artéria afetada.<sup>2,19</sup> As artérias carotídea e vertebral são afetadas em suas porções média e distal.<sup>9</sup> Enquanto a lesão da camada íntima apresenta-se com imagem de estenose focal e concêntrica, a lesão da camada adventícia tem aspecto de estenose tubular na angiografia.<sup>3,5</sup>

Além desses padrões, a parede da artéria pode estar mais delgada pela ruptura da lâmina elástica interna, dando origem ao aneurisma. Ou pode estar espessada por lesões displásicas, dando origem à estenose – que ocorre em cerca de 16%–38% dos casos que acometem artérias renais. Vale salientar que, em caso de estenose, raramente a oclusão é completa.<sup>1</sup>

---

## TRATAMENTO

A DFM é uma doença progressiva, por isso faz-se necessário o acompanhamento de pacientes com angiografias periódicas. Seu tratamento ainda é objeto de discussão,<sup>10</sup> e é recomendado apenas em casos sintomáticos.<sup>2,10</sup>

O tratamento consiste em revascularização,<sup>5</sup> que pode ser cirúrgica ou por angioplastia percutânea transluminal (PTA).<sup>2</sup>

A colocação de *stent* intravascular é o tratamento de escolha, e apresenta a mesma taxa de êxito de técnicas cirúrgicas tradicionais, porém com menor taxa de mortalidade, de complicações e de reestenose.<sup>5,12</sup> Um estudo prospectivo envolvendo 27 pacientes com DFM em artéria renal avaliou a taxa de reestenose e a resposta da pressão arterial à PTA, no qual verificou-se que 74% dos pacientes obtiveram bom controle da pressão arterial.<sup>20</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

### Vasculites

A DFM pode apresentar-se como uma doença vascular sistêmica, mimetizando a poliarterite nodosa (PAN), o que lhe confere a denominação de pseudovasculite. A angiografia visceral é uma importante ferramenta de diagnóstico, mas não é específica em alguns pacientes. Como tanto a vasculite quanto a DFM podem ter curso clínico grave e exigem tratamentos diferentes, é importante compreender as limitações da angiografia no diagnóstico dessas doenças.<sup>2</sup> A DFM é, por definição, uma doença não inflamatória – então nenhum estigma de inflamação é observado, exceto nos casos de infartos associados. Por outro lado, os sinais biológicos da inflamação são ausentes em cerca de um terço dos casos de vasculite.<sup>6</sup>

Quando ocorre vasculite, pode haver estenose vascular, provocando isquemia do órgão ou lesão do vaso sanguíneo, resultando na formação de aneurisma ou hemorragia.<sup>21</sup> O diagnóstico de vasculite geralmente baseia-se no reconhecimento dos padrões característicos de apresentação clínica, que incluem febre, suores noturnos, mal-estar, perda de peso, artralgia e mialgia. Em alguns casos há achados laboratoriais, como anemia normocítica e normocrômica, leucocitose, trombocitose, elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C-reativa (PCR) e, em alguns tipos, ANCA positivo. Devem ser realizadas angiografia e biópsia de prova, sempre que possível.<sup>10,22–24</sup> O exame histológico é frequentemente considerado padrão ouro. Uma imagem histológica característica pode confirmar um diagnóstico de vasculite e excluir outras doenças, como neoplasias e infecção. Pode também ter papel no estabelecimento da causa da deterioração da condição do paciente, especialmente nos rins.<sup>25</sup>

Os critérios de classificação das vasculites foram estabelecidos em 1990; no entanto, quando aplicados na prática clínica, várias apresentações iniciais permanecem difíceis de classificar. Nessas situações, o diagnóstico diferencial deve incluir sempre pseudovasculites.<sup>22–24</sup> Há relatos isolados de DFM mimetizando PAN, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Alport, feocromocitoma, síndrome de Marfan e arterite de Takayasu (AT).

PAN e DFM podem ser diagnosticados por angiografia, sem confirmação histopatológica. Esse critério diagnóstico estabelecido levanta a questão de o perfil arteriográfico dessas doenças não ser verdadeiramente patognomônico e característico. O achado de aneurisma visceral pode causar confusão entre as duas doenças.<sup>2</sup>

As características clínicas da PAN incluem sintomas constitucionais, como febre e perda de peso. O envolvimento de órgãos na PAN é representado por hipertensão arterial, insuficiência renal, neuropatia periférica, dor abdominal e acometimento do sistema musculoesquelético.<sup>2</sup> Menos frequentemente, podem ocorrer acidente vascular encefálico e envolvimento da pele (púrpura palpável, livedo reticular, lesões necróticas e infartos das pontas dos dedos).<sup>22</sup> Os critérios de classificação consistem em elementos clínicos e não clínicos – desses últimos, a descoberta de várias dilatações aneurismáticas de até 1 cm de tamanho na angiografia visceral é considerada suficiente para o diagnóstico de PAN, mesmo na ausência de evidência histológica da doença, o que leva à confusão com a DFM.<sup>2</sup> Os exames laboratoriais, incluindo anticorpos antinucleares, fator reumatoide, ANCA etc., são geralmente negativos em PAN, tornando o diagnóstico diferencial ainda mais difícil.<sup>22</sup>

AT e DFM são doenças vaso-oclusivas, e os sinais e sintomas dos dois processos refletem algum dano de extremidade de órgão. A presença de inflamação deve sugerir diagnóstico de AT; no entanto, a maioria dos pacientes na fase crônica vaso-oclusiva da doença não apresenta sinais inflamatórios.<sup>26</sup> Os critérios diagnósticos do *American College of Rheumatology* para a AT são idade menor que 40 anos, claudicação das extremidades, diminuição do pulso braquial, diferença de pressão arterial maior que 10 mmHg, sopro de artéria subclávia ou aorta e anormalidades angiográficas. É alarmante o fato de os critérios de classificação não incluírem quaisquer sinais de inflamação, carecendo, assim, de especificidade.<sup>27</sup> Algumas vezes a DFM pode ser diferenciada da AT apenas pelo exame histopatológico. Embora não ocorra na prática clínica, a realização de três biópsias consecutivas aumenta a probabilidade diagnóstica, já que o aspecto histopatológico de ambas as doenças evolui ao longo do tempo, podendo apresentar erros em avaliação única.<sup>26</sup>

A síndrome de Marfan é muitas vezes a primeira consideração diagnóstica em pacientes jovens com aneurismas da aorta ascendente. Embora essa não seja uma localização frequente para a DFM, na presença de aneurismas ela é sempre um diagnóstico diferencial. A síndrome de Marfan é uma desordem hereditária do tecido conjuntivo devido a uma mutação no gene fibrilina-1 no cromossomo 15. O paciente clássico é alto e magro, com aracnodactilia e membros longos. A envergadura

pode ultrapassar a altura. O segmento superior do corpo é menor que o segmento inferior. Podem ocorrer deformidades do peito, escoliose ou cifose da coluna. Mais de 80% dos pacientes com síndrome de Marfan têm alterações cardíacas detectadas pela ecocardiografia, mais comumente insuficiência mitral por prolapso da cúspide posterior.<sup>28</sup> O diagnóstico diferencial com a DFM é facilitado por esse quadro clínico característico.

As implicações desse diagnóstico são relevantes, uma vez que o tratamento potencialmente curativo pode não ser executado, ao passo que os regimes de tratamento, como os corticosteroides e os agentes citotóxicos, podem ser direta e rapidamente deletérios para a parede vascular, levando à piora das lesões.<sup>24</sup> Como as alterações de vasculites e pseudovasculite são relativamente raras, a falta de familiaridade do clínico pode retardar o diagnóstico correto.<sup>11,22</sup>

### Aterosclerose

Outro diagnóstico diferencial importante é o de aterosclerose. A DFM das artérias renais é uma causa conhecida de hipertensão secundária, geralmente fácil de diferenciar da aterosclerose da artéria renal, uma vez que a DFM tende a ocorrer em mulheres mais jovens (menores de 35 anos), com baixo risco para doença cardiovascular aterosclerótica. A DFM das artérias tibiais e fibulares tem sintomatologia muito semelhante à da aterosclerose de membros inferiores. Os pacientes podem apresentar claudicação intermitente, isquemia crítica do membro ou microembolismo periférico. A DFM sintomática nas pernas pode ser tratada com angioplastia periférica.<sup>29</sup>

### Síndrome do anticorpo anticardiolipina

Há relatos de DFM com oclusão da artéria carótida. Clinicamente, o paciente pode ter características de síndrome antifosfolípide – perda visual, atrofia óptica, angina e acidentes vasculares recorrentes. Os anticorpos anticardiolipina (ACA) constituem uma classe de imunoglobulinas adquiridas que se ligam a uma variedade de fosfolípidos aniônicos, e representam um subconjunto de autoanticorpos antiendoteliais. A associação com oclusões arteriais ou venosas é devida à sua natureza trombogênica. A relação etiopatogênica entre ACA e DFM não é clara. Dois mecanismos patogênicos têm sido considerados:

- As lesões endoteliais na DFM expõem os sítios de ligação do anticorpo antifosfolípide, induzindo sua produção;
- A interação dos anticorpos com o endotélio levaria à produção de fatores tróficos, que favoreceriam a proliferação de fibroblastos e miofibroblastos, que levariam à DFM.<sup>30</sup>

## CONCLUSÃO

Diante de condições vaso-oclusivas em diferentes leitos arteriais, devemos ficar atentos não apenas às verdadeiras vasculites, mas a outras condições não inflamatórias que mimetizam vasculites. Dentre essas situações, destacamos a DFM, que pode representar um desafio diagnóstico e, quando não lembrada, pode determinar conduta inadequada.

## REFERÊNCIAS

### REFERÊNCIAS

1. Prisant LM, Szerlip HM, Mulloy LL. Fibromuscular dysplasia: an uncommon cause of secondary hypertension. *J Clin Hypertens* 2006; 8(12):894–8.
2. Siegert CE, Macfarlane JD, Hollander AM, van Kemenade F. Systemic fibromuscular dysplasia masquerading as polyarteritis nodosa. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(7):1356–8.
3. Verdure P, Triquenot-Bagan A, Perdu J, Gerardin E, Laquerriere A, Hannequin D *et al.* Dissections artérielles cervicales multiples chez deux frères: dysplasie fibro-musculaire ou maladie du tissu conjonctif? *Rev Neurol* 2008; 164(S3):F211–5.
4. Rice RD, Armstrong PJ. Brachial artery fibromuscular dysplasia. *Ann Vasc Surg* 2010; 24(2):255.e1–4.
5. Díaz Rodríguez C, Santos Hernández M, Camacho Cascajo G, García Pérez L, Cao Vilarinho M, Tresancos C *et al.* Infarto renal agudo: complicación de displasia fibromuscular. *Hipertensión* 2006; 23(2):63–6.
6. la Batide Alanore A, Perdu J, Plouin PF. Dysplasie fibromusculaire artérielle. *Presse Med* 2007; 36(6 Pt 2):1016–23.
7. Begelman SM, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(1):41–7.
8. Birnbaum LA, Sherry R, Pereira E. Isolated intracranial fibromuscular dysplasia presents as stroke in a 19-year-old female. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(2A):318–20.
9. Poppe AY, Minuk J, Glikstein R, Leventhal M. Fibromuscular dysplasia with carotid artery dissection presenting as an isolated hemianopsia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007; 16(3):130–4.
10. Ortiz-Fandiño J, Terré-Boliart R, Orient-López F, Guevara-Espinosa D, Ramón-Rona S, Bernabeu-Guitart M. Accidente vascular cerebral isquémico secundario a displasia fibromuscular: a propósito de un caso. *Angiología* 2004; 56(5):505–11.
11. Grau R. Pseudovasculitis: mechanisms of vascular injury and clinical spectrum. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4(1):83–9.
12. Rouanet A, Javerliat I, Machet MC, Lermusiaux P. Fibrodysplastic popliteal aneurysm and dilatation of pedal artery. *Ann Vasc Surg* 2009; 23(6):785.e1–4.
13. Mounier-Véhier C, Haulon S, Devos P, Lions C, Jaboureck O, Gaxotte V *et al.* Renal atrophy outcome after revascularization in fibromuscular dysplasia disease. *J Endovasc Ther* 2002; 9(5):605–13.
14. Rauschka H, Retzl J, Baumhackl U, Bankl HC, Salomonowitz E, Schmidbauer M. Subacute brainstem angioencephalopathy: a case report and review of the literature. *J Neurol Sci* 2003; 208(1–2):101–4.
15. Ropponen KM, Alafuzoff I. A case of sudden death caused by fibromuscular dysplasia. *J Clin Pathol* 1999; 52(7):541–2.

16. Herregods N, Beckers R, Van Rattinthe R, Verstraete K. Fibromuscular dysplasia of the carotid artery. *JBR-BTR* 2008; 91(5):195–7.
17. Shimazaki H. Cerebral infarction attributable to cerebrovascular fibromuscular dysplasia. *Brain Nerve* 2008; 60(10):1125–33.
18. Benavente L, Calleja S, Fernández JM, Lahoz CH. Fibromuscular dysplasia. Asymptomatic dissection and occlusion of the basilar artery. *Neurologia* 2008; 23(6):388–91.
19. Watada S, Obara H, Shimoda M, Matsubara K, Matsumoto K, Kitajima M. Multiple aneurysms of the splenic artery caused by fibromuscular dysplasia. *Ann Vasc Surg* 2009; 23(3):411.e5–7.
20. Birrer M, Do DD, Mahler F, Triller J, Baumgartner I. Treatment of renal artery fibromuscular dysplasia with balloon angioplasty: a prospective follow-up study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23(2):146–52.
21. Langford CA. Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2): S216–25.
22. Ribí C, Mauget D, Egger JF, Khatchatourian G, Villard J. Pseudovasculitis and corticosteroid therapy. *Clin Rheumatol* 2005; 24(5):539–43.
23. Suresh E. Diagnostic approach to patients with suspected vasculitis. *Postgrad Med J* 2006; 82(970):483–8.
24. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23(3):445–53.
25. Miller A, Basu N, Luqmani R. Assessment of systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2008; 8(2):170–5.
26. D’Souza SJ, Tsai WS, Silver MM, Chait P, Benson LN, Silverman E *et al.* Diagnosis and management of stenotic aorto-arteriopathy in childhood. *J Pediatr* 1998; 132(6):1016–22.
27. Marks SD, Tullus K. Do classification criteria of Takayasu arteritis misdiagnose children with fibromuscular dysplasia? *Pediatr Nephrol* 2010; 25(5):989–90.
28. Shepherd RF, Rooke T. Uncommon arteriopathies: what the vascular surgeon needs to know. *Semin Vasc Surg* 2003; 16(3):240–51.
29. Chin A, Ntsekhe M. Concomitant renal and iliac fibromuscular dysplasia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73(4):519–20.
30. Tripathi M, Santosh V, Nagaraj D, Cristhopher R, Chandra PS, Shankar SK. Stroke in a young man with fibromuscular dysplasia of the cranial vessels with anticardiolipin antibodies: a case report. *Neurol Sci* 2001; 22(1):31–5.