

Hipertensão pulmonar primária familiar

Familiar primary pulmonary hypertension

Célia Nascimento*, Ana Paula Martins**, Sânci Ramos***, Octávio Ribeiro****, Maria João Pais*****

Resumo

A hipertensão pulmonar primária é uma doença pouco frequente. Vários casos de hipertensão pulmonar familiar têm sido descritos na literatura, nos quais a transmissão da doença segue um padrão autossómico dominante com penetrância incompleta.

Os A.A. apresentam dois casos clínicos de hipertensão pulmonar primária familiar ocorridos em dois irmãos de 27 e 33 anos, filhos de pais consanguíneos que não evidenciavam expressão da doença. Em ambos os casos a clínica dominante correspondia a dispneia de esforço progressiva. Foi documentada arteriopatia pulmonar grau V (lesões angiomatóides) e grau III (fibrose concêntrica da íntima) respectivamente na autópsia e na biópsia pulmonar dos dois irmãos.

Palavras chave: hipertensão pulmonar primária

Abstract

Primary pulmonary hypertension is a rare disease and may present in as an autosomal dominant pattern with incomplete penetrance.

We describe two cases of primary pulmonary hypertension, which developed in two brothers aged 27 and 33 years, born of a consanguineous marriage, but whose parents showed no evidence of pulmonary hypertension.

Both patients presented with dyspnea on exertion with a rapidly fatal outcome, despite aggressive medical therapy.

* Assistente Hospitalar de Medicina Interna

** Assistente Hospitalar Graduada e Directora do Serviço de Anatomia Patológica

*** Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica

**** Chefe de Serviço de Medicina Interna

***** Directora do Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina Interna e Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Santa Cruz

Recebido para publicação a 12.12.97

Grade V (angiomatoid lesions) and grade III (concentric intimal fibrosis) lesions were documented respectively at the autopsy and in the premorbid pulmonary biopsy of each patient

Key words: primary pulmonary hypertension

Introdução

A Hipertensão Pulmonar Primária (HPP) é uma doença pouco frequente, descrita pela WHO como Hipertensão Pulmonar (HTP) de causa desconhecida¹, cujo diagnóstico é admitido unicamente após exclusão de doenças subjacentes do foro cardíaco ou pulmonar que possam levar à elevação da pressão na artéria pulmonar e ao aumento da resistência vascular pulmonar.

Vários casos de Hipertensão Pulmonar Primária Familiar (HPPF) têm sido descritos desde há alguns anos. O gene responsável pela transmissão da doença está localizado no cromossoma 6 e existe uma forte associação ao HLA Classe II (HLA DR3, DR W52, DQ W2)². A transmissão ocorre com um padrão autossómico dominante de penetrância incompleta, verificando-se dentro da mesma família marcada variabilidade na frequência de expressão da doença^{3,4}. É de assinalar também a heterogeneidade de lesões patológicas pulmonares encontradas nos vários membros da mesma família, traduzindo diferentes manifestações do mesmo processo patológico⁵.

Os autores apresentam 2 casos de HPPF verificados em 2 irmãos do sexo masculino de 27 e 33 anos, filhos de pais consanguíneos os quais não apresentavam expressão da doença.

Caso clínico 1

R.M., 27 anos, agricultor, sexo masculino, raça branca, natural e residente em Castro Marim. O doente fora internado em Outubro de 1986 no HSC por cansaço fácil e dispneia de esforço de agravamento progressivo, com cerca de 10 meses de evolução. Não apresentava outras queixas sistémicas e não tinha hábitos medicamentosos. Tinha um irmão do sexo masculino, de 24 anos, aparentemente saudável. Pais e primos em primeiro grau, saudáveis.

No exame objectivo apresentava cianose periférica, polipneia e reforço do 2º som cardíaco.

Nos exames complementares efectuados observava-se, na radiografia do tórax, proeminência do tronco da artéria pulmonar e, no electrocardiograma, ritmo sinusal e desvio direito do eixo eléctrico. No ecocardiograma o ventrículo direito encontrava-se dilatado (35mm), observava-se um fluxo pulmonar de hipertensão significativa e não havia evidência de *shunt* ou de lesões valvulares. O cateterismo cardíaco mostrava coronárias normais, ventrículo esquerdo com boa função, ausência de *shunt*, pressão média na artéria pulmonar de 48 mmHg, pressão de encravamento pulmonar de 12 mmHg e resistência pulmonar aumentada (55U/m2). A gasimetria arterial revelava pH 7.47, pO₂ 41 mmHg,

pCO₂ 24 e saturação de O₂ 81%. O estudo imunológico (ANA, anti-DNA) foi negativo.

O doente foi proposto para transplante pulmonar, que aguardava em ambulatório medicado com digitálico, antagonistas dos canais de cálcio, varfarina e oxigenioterapia.

Foi reinternado em Fevereiro de 1987 por intercorrência infecciosa respiratória de que veio a falecer.

Na autópsia documentou-se parênquima pulmonar com lesões de hipertensão pulmonar, incluindo lesões angiomatoides (grau V na classificação de Heath e Edwards) – (Fig. 1). No coração era evidente hipertrofia do miocárdio do ventrículo direito (1cm de espessura). A parede do ventrículo esquerdo apresentava espessura normal.

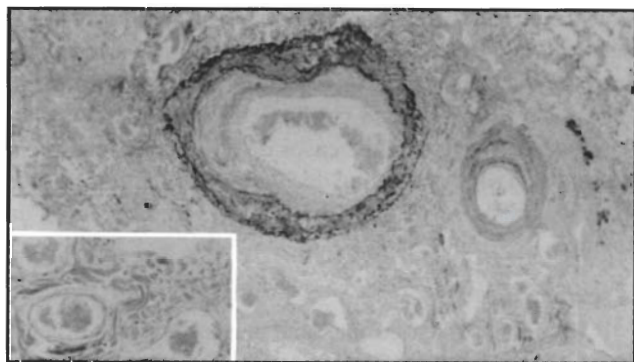
Caso clínico 2

A. M., 33 anos, sexo masculino, raça caucasiana, agricultor, natural e residente em Castro Marim, aparentemente saudável até 6 meses antes do internamento (Junho 1995), altura em que iniciou cansaço fácil e dispneia de esforço de agravamento progressivo. Não referia outras queixas,

Electrocardiograma: hipertrofia do ventrículo direito, desvio direito do eixo eléctrico. Radiografia do tórax PA: proeminência do tronco da artéria pulmonar. Provas de função respiratória: padrão restritivo. Gasimetria: pH 7.42, pO₂ 36mmHg, pCO₂ 35mmHg, saturação de O₂ 70%. Tipagem HLA: HLA DR 6. ANA e anti-DNA negativos. Ecocardiograma: dilatação das cavidades direitas e do tronco da artéria pulmonar, regurgitação tricúspide moderada, ausência de *shunt*, PSAP 63 mmHg, PDAP 27 mmHg, fracção de encurtamento 25%. Cateterismo cardíaco: ausência de *shunt*, coronárias sem alterações, hipertensão pulmonar com valores sistémicos, pressão média da artéria pulmonar de 42 mmHg e pressão de encravamento de 14 mmHg. Biópsia pulmonar (Fig.2): parênquima pulmonar com lesões de hipertensão pulmonar grau III, caracterizadas por hipertrofia da média, proliferação celular e fibrose concêntrica da íntima com redução acentuada do lumen das artérias e arteríolas.

Foi medicado com nifedipina 120mg/dia, digoxina 0,25 mg/dia, varfarina 5 mg/dia e oxigenoterapia contínua

Fig 1



Múltiplos vasos dilatados rodeando uma artéria, com hipertrofia da média e fibrose da íntima (Verhoeff x 40).
Em janela – pormenor (Verhoeff x 100)

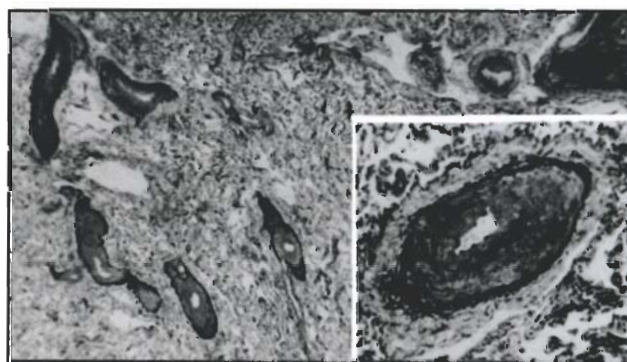
nomeadamente artralguas, lesões cutâneas ou fenómeno de Raynaud, e negava ingestão regular de fármacos.

Nos antecedentes familiares havia a salientar que os pais estavam vivos e de saúde aparente no grupo etário dos 60 anos, sendo primos em primeiro grau. O irmão tinha falecido no nosso hospital com diagnóstico de HTP primária aos 27 anos. Os dois filhos com 6 e 2 anos eram saudáveis.

À observação encontrava-se polipneico, com cianose periférica, engurgitamento jugular a 45°, normotenso. Na auscultação cardíaca era audível um sopro sistólico grau II / VI a nível do bordo esquerdo do esterno e o 2º tom pulmonar tinha intensidade aumentada; identificava-se hepatomegalia indolor cerca de 3cm abaixo do rebordo costal na linha medioclavicular. O restante exame objectivo não apresentava alterações.

Dos exames complementares efectuados havia a salientar:

Fig 2



Redução marcada do lúmen dos vasos arteriais (Verhoeff x 40).
Em janela – pormenor do vaso com proliferação e fibrose concêntrica da íntima (Verhoeff x 100)

O doente foi proposto para transplante pulmonar, mas veio a falecer no hospital da área de residência em Janeiro de 1996, por infecção respiratória.

Discussão

A HPP é uma entidade clínica com baixa frequência que afecta geralmente os adultos jovens, sendo o sexo feminino duas vezes mais afectado que o sexo masculino. Apenas 7% dos casos de HPP apresentam incidência familiar, sendo a doença transmitida de forma autossómica dominante com penetrância incompleta^{3,4}.

Nos dois casos clínicos apresentados é curioso notar a ausência de manifestação da doença nos dois progenitores, cuja relação familiar de primos em 1º grau faria supor um padrão de transmissão recessiva, contrariamente ao descrito na literatura. Poder-se-ia especular que os dois irmãos, ambos agricultores, teriam sido expostos à mesma noxa (inalação/contacto com químicos?), a qual, actuando

num terreno genético semelhante, desencadearia a mesma doença nos dois irmãos.

Dado que o segundo doente tem dois filhos, vai ser efectuada tipagem HLA, estudos moleculares e monitorização ecocardiográfica, com vista ao diagnóstico precoce e tendo em mente o “fenómeno de antecipação genética” que se baseia no facto de as gerações subsequentes desenvolverem a doença mais precocemente².

Desconhece-se a causa da HPP. É possível que o mecanismo subjacente à HTP seja a hiper-reatividade das artérias pulmonares que respondem com vasoconstricção a um determinado número de estímulos¹. Vários factores têm sido implicados no determinismo desta doença, nomeadamente mecanismos auto-imunes (pela associação com o fenómeno de Raynaud e as doenças do colagénio), factores dietéticos (óleos vegetais) e farmacológicos (anorexizantes), fenómenos tromboembólicos (formação de trombos *in situ* ou à distância) e factores hormonais (predominância no sexo feminino).

Na patogénese da HTP discute-se recentemente o papel das citocinas produzidas pelas células endoteliais, bem como a lesão das mesmas células. As células endoteliais produzem substâncias com efeito vasodilatador (óxido nítrico e prostaciclina), vasoconstritoras (endotelinas e tromboxano A), factores de crescimento derivados das plaquetas (PDGF), dos fibroblastos (FGF), insulina like (IGF) e numerosas citocinas. As células endoteliais estão ainda implicadas em fenómenos de coagulação, agregação plaquetária e produção de fibrina³.

O óxido nítrico (NO), produzido a partir da L-arginina pela sintetase do NO, é um potente vasodilatador e tem acção anti-proliferativa e anti-trombogénica. O NO parece responsável pela manutenção da baixa pressão no leito arterial pulmonar do indivíduo são. Vários trabalhos demonstraram a redução da pressão pulmonar em doentes portadores de hipertensão pulmonar com a inalação contínua de NO, o qual impede a vasoconstricção hipóxica, constituindo assim uma importante arma terapêutica na HTP^{3,6}.

A endotelina 1 é uma substância com acções vasoconstritora, proliferativa e mitogénica, que se encontra aumentada no sangue dos doentes com HTP. Giaid e col. encontraram diminuição da expressão da sintetase do NO e aumento da expressão da endotelina 1 no tecido pulmonar de doentes com HTP⁷. Poderá o desequilíbrio entre os facto-

res vasodilatadores e os vasoconstritores constituir a causa major da HTP? Ou simplesmente estes achados traduzem as consequências da acção lesiva duma qualquer noxa no endotélio vascular?

Habitualmente o diagnóstico da HPP é efectuado na fase tardia de evolução da doença e o tempo médio de sobrevivência após o diagnóstico é de um a dois anos¹. A biopsia pulmonar constitui um importante meio de diagnóstico na HPP, uma vez que permite a caracterização das lesões histológicas e a exclusão de outras causas de HTP, nomeadamente a doença venooclusiva e doença tromboembólica. Heath e Edwards consideraram 6 tipos de alterações histológicas (hipertrofia da média, proliferação da íntima, fibrose concêntrica da íntima, lesões plexiformes, lesões angiomatóides, artrite necrotizante), que correspondem a graus crescentes de severidade correlacionáveis com a sobrevivência dos doentes⁸. O factor predictivo da sobrevivência mais importante é a saturação de oxigénio, pois é um reflexo directo da eficácia da ventilação-perfusão¹. As principais causas de morte na HPP são a insuficiência cardíaca de predomínio direito, as infecções, o tromboembolismo pulmonar e as arritmias.

As terapêuticas utilizadas na HPP têm-se revelado decepcionantes em relação ao prognóstico da doença. Para além da terapêutica médica clássica, que inclui antagonistas dos canais de cálcio em altas doses, anticoagulação oral, digitálico e diurético, as recentes utilizações de óxido nítrico inalado e de prostaciclina em perfusão endovenosa constituem as terapêuticas com melhores resultados^{3,9}. A adenosina, actuando como potente vasodilatador das artérias pulmonares, pode ser usada para avaliar a reserva vasodilatadora vascular e como factor predictivo da resposta aos antagonistas dos canais de cálcio¹⁰.

O transplante combinado cardíaco e pulmonar foi a terapêutica cirúrgica utilizada inicialmente. No entanto a rápida melhoria do padrão hemodinâmico do coração direito em doentes com embolia pulmonar submetidos a tromboendarterectomia fez pensar que a função ventricular direita recuperaria após transplante pulmonar em doentes com HTP. Com base nestas observações o transplante pulmonar duplo ou de um só pulmão parece constituir uma melhor alternativa na HPP¹¹, embora as complicações inerentes à própria transplantação continuem a ser a maior limitação desta modalidade terapêutica.

Bibliografía

1. Fuster V, Steele P et al. Pathophysiology and Natural History of Pulmonary Hypertension. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70 (4): 580-587.
2. Barst R, Loyd J. Genetics and Immunogenetic Aspects of Primary Pulmonary Hypertension. *Chest* 1998; 114(3): 231S - 236S.
3. Prichard JS. Pulmonary Hypertension, Oxford Textbook of Medicine DJ Weatherall, JGG. Ledingham and DA Warrell, Oxford University Press 1996: 2505 - 2514.
4. Loyd JE, Primm RK, Newman JH. Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. *Am Rev Respiratory Diseases* 1984; 129(1): 194 - 197.
5. Loyd JE, Atkinson JB, Pietra GG et al. Heterogeneity of pathologic lesions in familial primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respiratory Diseases* 1988; 138(4): 952 - 957.
6. Giaid A, Saleh D. Reduced Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1995; 27: 214 - 222.
7. Giaid A, Yanagisawa M et al. Expression of Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1993; 17: 1732 - 1739.
8. Katzenstein ALA, Askin FB. Pulmonary Hypertension and other Vascular Disorders. *Surgical Pathology of Non - Neoplastic Lung Disease* Second Edition 1990: 432 - 467.
9. Inbar S, Schrader BJ, Kaufmann E et al. Effects of adenosine in combination with calcium channel blockers in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(2): 413 - 418.
10. Schrader BJ, Pharmed, Shmuel Inbar et al. Comparison of The Effects of Adenosine and Nifedipine in the Pulmonary Hypertension. *JACC* 1992; 19(5): 1060-1064.
11. Chapelier A, Macchiarini P, Cerrina J et al. Comparative Outcome of Heart-Lung and Lung Transplantation for Pulmonary Hypertension. *J Thoracic and Cardio Surgery* 1993; 106(2): 299-307.