

# ABORDAGEM TERAPEUTICA PARA O TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA ENTRE PACIENTES APRESENTANDO NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

Therapeutic approach for the treatment of systemic arterial hypertension among patients presenting type 1 neurofibromatosis

Natália Carvalho Platenik<sup>1</sup>, Thainá Zanon Cruz<sup>1</sup>, Mauro Geller<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina do Unifeso – Teresópolis – RJ – BR, <sup>2</sup>Professor do Curso de Graduação em Medicina do Unifeso – Teresópolis – RJ – BR

## Resumo

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética autossômico dominante com uma grande variabilidade de manifestações clínicas, sendo as principais os neurofibromas, manchas café-com-leite, efélides inguinais e axilares e nódulos de Lisch. Os pacientes portadores de NF1 podem apresentar elevação da pressão arterial em qualquer momento da vida, conhecida como hipertensão essencial. O objetivo desse estudo é demonstrar a abordagem terapêutica da hipertensão arterial sistêmica nos pacientes com NF1. Esse estudo apresenta uma revisão bibliográfica, utilizando os seguintes bancos de dados: MEDLINE PUBMED, LILACS e SCIELO, além de livros da área da saúde. Os termos pesquisados foram: “hipertensão arterial sistêmica”, “hipertensão primária”, “hipertensão tipo 1”, “hipertensão em neurofibromatose”, “alterações cardiovasculares na neurofibromatose”. A abordagem terapêutica da hipertensão nos pacientes com NF1 é similar aos pacientes com hipertensão na população geral, e deve-se utilizar como a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão para conduta farmacológica e não-farmacológica. A hipertensão secundária ao feocromocitoma, com frequência é resistente ao tratamento convencional, e deve-se realizar o bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico, combinados ou não com IECA, bloqueadores dos canais de cálcio e betabloqueadores.

**Palavras-chave:** Neurofibromatose tipo 1; hipertensão; abordagem terapêutica

## Abstract

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant genetic disorder with a great variability of clinical manifestations, the main ones being neurofibromas, café-au-lait macules, inguinal and axillary freckling and Lisch nodules. Patients with NF1 may experience elevated blood pressure at any point in life, known as essential hypertension. The object of this study is to demonstrate the therapeutic approach of systemic arterial hypertension in patients with Neurofibromatosis type 1. This study presents a bibliographic review using the following databases: MEDLINE PUBMED, LILACS and SCIELO, as well as medical books. The terms searched were: "systemic arterial hypertension", "primary hypertension", "hypertension type 1", "hypertension in neurofibromatosis", "cardiovascular changes in neurofibromatosis". The therapeutic approach of hypertension in patients with neurofibromatosis type 1 is similar to patients with hypertension in the general population, and it should be used as the VI Brazilian Hypertension Guidelines for pharmacological and non-pharmacological conduct. Hypertension secondary to pheochromocytoma is often resistant to conventional treatment, and  $\alpha$ -adrenergic blockage, whether or not combined with ACE inhibitors, calcium channel blockers and beta-blockers, should be performed.

**Keywords:** Neurofibromatosis type 1; hypertension; therapeutic approach.

## INTRODUÇÃO

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma condição genética autossômico dominante cuja origem são mutações no gene NF1 (CAWTHON *et al.*, 1990; VISKOCHIL *et al.*, 1990; WALLACE *et al.*, 1990). Localizada no cromossomo

17q11.2, o gene NF1 compreende 300kb de DNA genômico e codifica a proteína neurofibromina, cuja função é de um regulador negativo na via de transdução de sinal da ras (ARS *et al.*, 2003). A NF1, também conhecida mundialmente como Doença de von Recklinghau-

sen, é a forma clássica e mais comum da neurofibromatose (NF), correspondendo a 90% de todos os casos (GORLIN *et al.*, 1990). Esta forma de NF é considerada uma das doenças genéticas mais comuns na espécie humana, apresentando uma prevalência de um caso a cada 3.000 nascimentos (HUSON *et al.*, 1989). As principais características clínicas da NF1 incluem neurofibromas, manchas café-com-leite, efélides inguinais e axilares e nódulos de Lisch (PARK & PIVNICK, 1998; FRIEDMAN *et al.*, 1999; VANDERNBROUCKE *et al.*, 2004).

A NF1 é uma síndrome complexa caracterizada por uma miríade de alterações que afetam praticamente todos os sistemas orgânicos. Como já relatado anteriormente, neurofibromas, nódulos de Lisch, manchas café-com-leite e efélides inguinais e axilares se desenvolvem na maioria dos indivíduos (PARK & PIVNICK, 1998; FRIEDMAN *et al.*, 1999; VANDERNBROUCKE *et al.*, 2004). Outras importantes manifestações clínicas incluem dificuldades de aprendizado, gliomas do nervo óptico, lesões ósseas específicas, além de risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasias malignas, principalmente os tumores malignos da bainha do nervo periférico (TMBNP) (FRIEDMAN *et al.*, 1999). A NF1 é completamente penetrante, ou seja, a avaliação da capacidade do gene NF1 se expressar fenotipicamente, sempre que estiver mutado, foi estimada em 100% (ARS *et al.*, 2000; HEIM *et al.*, 1995). Quanto à expressividade, esta doença apresenta marcante variabilidade, mesmo nos casos intrafamiliares (FRIEDMAN *et al.*, 1999; RASMUSSEN & FRIEDMAN, 2000; ARS *et al.*, 2000; HEIM *et al.*, 1995). Sendo assim, alguns indivíduos apresentam apenas algumas manifestações clínicas da NF1, enquanto outros podem ser gravemente afetados (PARK & PIVNICK, 1998; FRIEDMAN, 1999). Em qualquer pessoa com NF1, a doença é progressiva com o passar do tempo, tornando-se mais evidente e mais severa com relação aos tipos, tamanho e número das lesões (RICCARDI, 1999).

O desenvolvimento de múltiplos neurofibromas representa uma das principais alterações da NF1. Neurofibroma solitário pode ocorrer em um indivíduo que não apresenta NF1, mas a ocorrência de múltiplos neurofibromas tende a acontecer em pessoas com esta sín-

drome. Neurofibromas são neoplasias benignas complexas que se originam da proliferação de células da bainha do nervo periférico e podem ocorrer em qualquer local do trajeto de pequenos ou grandes nervos (KORF, 1999). Os neurofibromas são constituídos em 60-80% de células de Schwann e também apresentam outras células da bainha do nervo periférico: fibroblastos e células perineurais (KRONE *et al.*, 1993; PELTONEN *et al.*, 1988). O gene NF1 codifica vários RNAm de tamanhos entre 11 e 13 kb, que são expressos em neurônios, oligodendrócitos e células de Schwann não mielinizadas. O transcrito mais comum apresenta 13kb e codifica uma proteína de 2.818 aminoácidos, chamada neurofibromina (SHEN *et al.*, 1996; GUTMANN *et al.*, 1997; ARS *et al.*, 2000). Ambas a proteína GAP e a neurofibromina estão relacionadas com a regulação da atividade da proteína Ras e são essenciais para o controle do crescimento celular (SHEN *et al.*, 1996; ARS *et al.*, 2003). A Ras é uma proteína que liga guanosina trifosfato (GTP) e está envolvida na via de transdução de sinal. A função da neurofibromina, assim como é a função da proteína GAP, é interagir com Ras ligada ao GTP, participando, assim, na hidrólise de GTP em guanosina difosfato (GDP), com a subsequente inativação da proteína Ras (FRIEDMAN *et al.*, 1999).

Quando às mutações que ocorrem no gene NF1, a neurofibromina defeituosa não pode mais inativar a proteína Ras, resultando em níveis aumentados de Ras ligado ao GTP e uma alteração nos sinais que controlam o crescimento e a multiplicação celular. As mutações no gene NF1 levam, então, a um crescimento celular desordenado e formação tumoral (KLOSE *et al.*, 1998). A NF1 é causada por uma grande variedade de mutações que afetam o gene NF1. A taxa de mutação espontânea é uma das mais altas conhecidas para genes humanos, alcançando cerca de 1/10.000 por geração. Sendo assim, somente 50% dos indivíduos com NF1 apresentam história familiar da doença. Os outros 50% dos casos representam novas mutações. Deve ser considerado, no entanto, que pacientes com NF1, que aparentemente representam nova mutação, podem ter herdado um alelo mutante de pai ou mãe aparentemente saudável, mas que seria mosaico para as mutações do gen NF1 (UPADHYAYA *et al.*, 2004).

A ocorrência de mutações no gene NF1 é maior do que a observada na maioria dos outros genes por causa o seu grande tamanho, presença de sequências intragênicas repetidas e a possível ocorrência de conversão gênica interlocus de vários pseudogenes NF1 (OGUZKAN *et al.*, 2003). Devido ao grande tamanho do gene, à presença de pseudogenes homólogos espalhados no genoma e à falta de hot spots mutacionais, a identificação das mutações do gene NF1 é difícil, trabalhosa e complexa (OSBORN; UPADHYAYA, 1999; ARS *et al.*, 2000; MESSIAEN *et al.*, 2001). O diagnóstico da NF1 é atualmente baseado em critérios clínicos recomendados pelo NIH (U.S. National Institutes of Health), em uma conferência realizada em 1987 (Tabela 1). Como o diagnóstico da NF1, seguindo os critérios do NIH, é facilmente estabelecido em indivíduos afetados acima de seis anos de idade, a necessidade da análise mutacional do gene NF1 é limitada a certas circunstâncias (FRIEDMAN *et al.*, 1999). Os pacientes portadores de NF1 podem apresentar elevação da pressão arterial em qualquer momento da vida, conhecida como hipertensão essencial (FRIEDMAN *et al.*, 1999).

Tabela 1. Critérios Diagnósticos da NF1 estabelecidos pelo NIH.

<b>O paciente deve apresentar dois ou mais dos seguintes critérios:</b>
1. Seis ou mais manchas café-com-leite: > 0,5 cm em indivíduos pré-púberes > 1,5 cm em indivíduos pós-púberes
2. Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um ou mais neurofibroma plexiforme
3. Efélides em região axilar ou região inguinal (Sinal de <i>Crowe</i> )
4. Glioma ótico
5. Dois ou mais nódulos de <i>Lisch</i> (hamartomas de íris)
6. Displasia de osso esfenóide ou adelgaçamento da cortical de ossos longos (com ou sem pseudo-artrose)
7. Um parente de primeiro grau com NF1.

A prevalência estimada da hipertensão essencial entre pacientes com NF1 nos Estados

Unidos é de 6%. O manejo desta hipertensão essencial segue os mesmos critérios para o tratamento de pacientes hipertensos não afetados pela neurofibromatose. Entretanto, também é importante que o paciente seja avaliado para a presença de feocromocitomas – que podem causar hipertensão severa e flutuante, como também para a presença de estenose vascular (GUTMANN *et al.*, 1997). Portanto, o objeto desse trabalho é demonstrar, através de revisão bibliográfica, a abordagem terapêutica da hipertensão arterial sistêmica nos pacientes com Neurofibromatose Tipo 1.

## METODOLOGIA

Esse estudo foi realizado através de revisão bibliográfica, utilizando os seguintes bancos de dados: MEDLINE PUBMED, LILACS e SCIELO. Foram utilizados também livros da área da saúde contidos na biblioteca do Campus Sede – Unifeso.

Os termos pesquisados foram: “hipertensão arterial sistêmica”, “hipertensão primária”, “hipertensão tipo 1”, “hipertensão em neurofibromatose”, “alterações cardiovasculares na neurofibromatose”.

Foram selecionados artigos nas línguas português e inglês.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na análise ecocardiográfica de hipertensos com NF1, podem ser percebidas alterações cardíacas morfológicas e funcionais que incluem desaceleração e prolongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico, com maior espessura das paredes, do septo interventricular e do átrio esquerdo, por exemplo (TEDESCO *et al.*, 2005). Entretanto, mesmo com um possível risco cardiovascular aumentado, não há dados suficientes para recomendar uma pressão alvo diferente da população geral, devendo-se atingir a meta pressórica de 140 x 90 mmHg naqueles indivíduos sem danos em órgãos alvo ou diabetes associado (FRIEDMAN *et al.*, 2002).

Em pacientes com NF1 e níveis pressóricos de 130-139 x 85-89 mmHg (pré-hipertensos), deve-se iniciar o tratamento não medicamentoso (TNM), que inclui a realização de ati-

vidades físicas, controle nutricional e do estresse, cessação do tabagismo, entre outros. Já o tratamento da hipertensão essencial naqueles em estágio 1 (PA 140-159 x 90-99 mmHg) de risco cardiovascular baixo e moderado, a terapia não farmacológica deve ser tentada por três e seis meses, respectivamente, sendo a farmacológica iniciada na falta de controle da pressão arterial no fim desse período. Hipertensos em estágios 2 e 3 e/ou de alto risco (PA  $\geq$  160 x 100 mmHg), deve-se iniciar o tratamento com a associação de terapia medicamentosa e não medicamentosa (SBC, 2016).

O estágio 1 de risco baixo e moderado, se inicia com monoterapia, sendo os fármacos mais indicados nesse contexto os diuréticos, antagonistas de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA), com os betabloqueadores reservados para indivíduos com doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca. Para hipertensos no estágio 1 de alto risco CV ou estágios 2 e 3, a estratégia inicial preferencial é a combinação dos fármacos já citados acima, com grandes vantagens de mecanismos de ação e bloqueio sinérgicos associados a menores efeitos colaterais, perspectiva de menores doses e maior facilidade posológica, que aumenta a taxa de adesão ao tratamento (SOCERJ, 2017).

Os BRAs e IECAs atuam no bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA), e são os anti-hipertensivos mais efetivos, capazes de reduzir riscos para doenças cardiovasculares e renais. A descoberta da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) com sua função de conversão da angiotensina II em angiotensina 1-7 (Ang 1-7), ampliou o escopo da regulação desse sistema e tendo em vista a alta prevalência da hipertensão arterial, apesar da eficácia dos medicamentos usados atualmente no manejo da doença, postula-se que novas drogas que atuem na produção intrarrenal de Ang II ou que bloqueiem as vias de sinalização ativadas pela Ang II possam assomar como tratamento de primeira linha nos quadros de hipertensão (MIZUNO *et al.*, 2015).

Nos casos de hipertensão secundária a lesões estenóticas da artéria renal, a angioplastia dessa artéria parece ter uma menor quantidade de desfechos favoráveis em pacientes com NF1 quando comparados àqueles sem NF1. A

revascularização cirúrgica ou nefrectomia podem melhorar a pressão arterial nesses pacientes, resguardando a nefrectomia para casos de lesões parenquimatosas ou estenose grave da artéria renal (FRIEDMAN *et al.*, 2002).

A hipertensão secundária ao feocromocitoma, com frequência é resistente ao tratamento convencional (GEORGETTI & EUGÊNIO, 2007). Nesses casos, deve-se realizar o bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico, combinados ou não com IECA, bloqueadores dos canais de cálcio e betabloqueadores (estes últimos somente após alfabloqueio efetivo) (AMODEO *et al.*, 2010) A terapia definitiva é o tratamento cirúrgico, que é precedido por esse uso de bloqueadores alfa-1-adrenérgicos (sendo o prazosin o mais utilizado) em pelo menos duas semanas, para reduzir a vasoconstrição sistêmica e a hipotensão após a remoção da neoplasia (MALACHIAS, 2002).

## REFERÊNCIAS

ARS E, KRUYER H, MORELL M *et al.* Recurrent mutations in the NF1 gene are common among neurofibromatosis type 1 patients. *J Med Genet*, 40(6):e82, 2003.

CAWTHON RM, O'CONNELL P, BUCHBERG AM *et al.* Identification and characterization of transcripts from the neurofibromatosis 1 region: the sequence and genomic structure of EVI2 and mapping of other transcripts. *Genomics*, 7(4):555-65, 1990.

FRIEDMAN J M. Neurofibromatosis 1. *Clinical Genetics*. In: FRIEDMAN J M, GUTMANN DH, MACCOLLIN M *et al.* Neurofibromatosis. Phenotype, Natural History and Pathogenesis. Baltimore: the Johns Hopkins University Press, 1999, p 110-118.

GORLIN RJ, COHEN MM & LEVIN LS. Hamartoneoplastic syndromes. In: \_\_\_\_\_ Syndromes of the Head and Neck. 3rd ed. Oxford: Oxford. Univ. Press, p. 353-416, 1990.

GUTMANN DH, AYSLWORTH A, CAREY JC *et al.* The diagnostic evaluations and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1

- and neurofibromatosis 2. *JAMA*, 278:51-77, 1997.
- HEIM R A, KAM-MORGAN L N, BINNIE CG *et al.* Distribution of 13 truncating mutations in the neurofibromatosis 1 gene. *Hum Mol Genet*, 4(6):975-81, 1995.
- HUSON SM, COMPSTON DA, HARPER PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet*, 26(11):712-21, 1989.
- KLOSE A AHMADIAN MR, SCHUELKE M *et al.* Selective disactivation of neurofibromin GAP activity in neurofibromatosis type 1 (NF1). *Hum Mol Genet*, 7(8): 1261-1268, 1998.
- KORF BR. Plexiform neurofibromas. *Am J Med Genet*, 89(1):31-37, 1999b.
- KRONE W, JIRIKOWSKI G, MUHLECK O *et al.* Cell culture studies on neurofibromatosis (von Recklinghausen). II. Occurrence of glial cells in primary cultures of peripheral neurofibromas. *Hum Genet*, 63(3):247-251, 1983.
- MESSIAEN L, CALLENS T, MORTIER G *et al.* Towards an efficient and sensitive molecular genetic test for neurofibromatosis type 1 (NF1). *Eur J Hum Genet*, 9:314, 2001.
- OGUZKAN S, CINBIS M, AYTER S *et al.* Molecular analysis of neurofibromatosis type 1 in Turkish families using polymorphic markers. *Turk J Pediatr*, 45(3):192-7, 2003.
- OSBORN MJ, UPADHYAYA M. Evaluation of the protein truncation test and mutation detection in the NF1 gene: mutational analysis of 15 known and 40 unknown mutations. *Hum Genet*. 105: 327-332, 1999.
- PARK VM, PIVNICK EK. Neurofibromatosis type 1 (NF1): a protein truncation assay yielding identification of mutations in 73% of patients. *J Med Genet*. 35(10):813-820, 1998.
- PELTONEN J, JAAKKOLA S, LEBWOHL M *et al.* Cellular differentiation and expression of matrix genes in type 1 neurofibromatosis. *Lab Invest*, 59(6):760-771, 1988.
- RASMUSSEN SA, FRIEDMAN JM. NF1 gene and neurofibromatosis type 1. *Am J Epidemiol* 151(1):33-40, 2000.
- RICCARDI VM, Neurofibromatosis. Historical background and introduction. In: FRIEDMAN J M, GUTMANN D H, MACCOLLIN M *et al.* Neurofibromatosis. Phenotype, Natural History and Pathogenesis. Baltimore: the Johns Hopkins University Press, 1999, p 125.
- SHEN HS, HARPER, UPADHYAYA M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet*. 33:2-17, 1996.
- UPADHYAYA M, HAN S, CONSOLI C *et al.* Characterization of the somatic mutational spectrum of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene in neurofibromatosis patients with benign and malignant tumors. *Hum Mutat*, 23(2):134-46, 2004.
- VANDENBROUCKE I, VAN DOORN R, CALLENS T *et al.* Genetic and clinical mosaicism in a patient with neurofibromatosis type 1. *Hum Genet*, 114(3):284-90, 2004.
- VISKOCHIL D. Neurofibromatosis 1. The structure and function of the NF1 gene: molecular pathophysiology. In: FRIEDMAN J M, GUTMANN D H, MACCOLLIN M *et al.* Neurofibromatosis. Phenotype, Natural History and Pathogenesis. Baltimore: the Johns Hopkins University Press, 1999, p 119-141.
- WALLACE MR, MARCHUK DA, ANDERSEN LB *et al.* Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science*, 249(4965):181-6, 1990.
- AMODEO C, *et al.* Hipertensão Sistêmica Secundária. *J. Bras. Nefrol.* 2010, vol.32 supl.1, 44-53.
- BRANDÃO A. A. Hipertensão Arterial. Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro. Manual de Prevenção cardiovascular. 2017, cap 2 p 16-29.

FRIEDMAN J. M.; ARBISER J.; EPSTEIN J. A. *et al.* Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: Report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genetics IN Medicine*, 2002, vol 4, n 3, p 105–111.

GEORGETTI F. C. D.; EUGÊNIO G. R. Feocromocitoma: uma causa rara de hipertensão arterial na infância. *Rev Paul Pediatr* 2007; vol 25, n 3, p 289-93.

MALACHIAS M. V. B. Feocromocitoma – diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Hipertens*, 2002, vol 9, n 2, p 160-164.

MIZUNO, I. K.; WATANABE; CASARINI D. E. Sistema Renina Angiotensina, Novas Evidên-

cias Na Fisiopatologia Da Hipertensão: Importância para a Prática Clínica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 2015, vol 25, n 1, p 14-18. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. *Arq Bras Cardiol*, 2016, vol 107, Nº 3, Supl. 3, p 1-83.

TEDESCO M.A., DI SALVO G., NATALE F., *et al.* Early cardiac morphologic and functional changes in neurofibromatosis type 1 hypertensives: an echocardiographic and tissue Doppler study. *Int J Cardiol*, 2005;101:243-247.

---

**Contato:**

Nome: Natália Platenik  
e-mail: natalia.platenik@gmail.com