

Tratamento endovascular de sangramentos e angiomiolipomas de aneurismas intrarrenais em um paciente com esclerose tuberosa e doença renal policística

Endovascular treatment of intrarenal aneurysms bleeding and angiomyolipomas in a patient with tuberous sclerosis and polycystic kidney disease

Autores

Túlio Leite¹

Lucas Vatanabe Pazinato²

Maria Juliana de Aquino Vidal³

Danielo de Freitas⁴

Joaquim Mauricio da Motta Leal Filho¹

¹Universidade de São Paulo, Instituto do Coração, Departamento de Radiologia, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Radiologia, Unidade de Radiologia Intervencionista, São Paulo, SP, Brasil.

³Hospital Santa Genoveva, Uberlândia, MG, Brasil.

⁴Hospital Santa Genoveva, Departamento de Urologia, Uberlândia, MG, Brasil.

Data de submissão: : 31/01/2021.

Data de aprovação: 14/06/2021.

Data de publicação: 30/07/2021.

Correspondência para:

Túlio Leite.

E-mail: tuliofabiano@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0023>

RESUMO

O complexo de esclerose tuberosa (CET) e a doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) são condições relacionadas à insuficiência renal que raramente podem ocorrer em associação como uma síndrome do gene contíguo. Angiomiolipomas (AMLs) são tumores renais fortemente relacionados ao CET que podem romper-se e causar hemorragias com risco de vida. Apresentamos um paciente com CET, DRPAD e AMLs renais com hematúria persistente que requer transfusão sanguínea. A hematúria persistente foi tratada com sucesso por meio de embolização endovascular, uma técnica de preservação do néfron minimamente invasiva.

Descritores: Esclerose Tuberosa; Doenças Renais Policísticas; Angiomiolipoma.

ABSTRACT

Tuberous sclerosis complex (TSC) and autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) are conditions related to renal failure that can rarely occur in association as a contiguous gene syndrome. Angiomyolipomas (AMLs) are renal tumors strongly related to TSC that may rupture and cause life-threatening bleedings. We present a patient with TSC, ADPKD, and renal AMLs with persistent hematuria requiring blood transfusion. The persistent hematuria was successfully treated through endovascular embolization, a minimally invasive nephron sparing technique.

Keywords: Esclerose Tuberosa; Doenças Renais Policísticas; Angiomiolipoma.

INTRODUÇÃO

O complexo de esclerose tuberosa (CET) é uma síndrome neurocutânea autossômica dominante rara com envolvimento de múltiplos órgãos como o sistema nervoso central, e manifestações cutâneas, renais e pulmonares. Embora descrito pela primeira vez no século XIX, suas ligações com dois genes supressores (TSC1 e TSC2) só foram identificadas em 1997¹⁻³. A prevalência na população geral é de 1:12.500, a taxa de nascidos vivos é de aproximadamente 1:5.800, e cerca de um milhão de indivíduos vivem com esta doença³.

A doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) é a doença renal cística transmitida geneticamente mais comum e frequentemente se apresenta com hipertensão, dor abdominal, hematúria e massa abdominal. A DRPAD é geralmente

bilateral e pode se manifestar em qualquer idade, mas aparece principalmente durante a quarta e quinta décadas. Também está ligada a mutações de dois genes, PKD1 e PKD2¹⁻⁴.

Embora sejam condições distintas, a associação CET e DRPAD é descrita e conhecida como uma síndrome do gene contíguo envolvendo a deleção de todos, ou parte dos genes TSC2 e PKD1. A DRPAD é geneticamente heterogênea, com dois genes principais, *PKD1* (Cr. 16.p13.3; aproximadamente 78% das famílias) e *PKD2* (4p21; aproximadamente 15%), e um terceiro locus raro, *GANAB* (11q12.3; aproximadamente 0,3%), descoberto em 2018⁵. Esta síndrome é caracterizada por sinais clínicos de ambas as condições, início precoce de insuficiência renal em sua segunda ou terceira décadas de vida, e maior risco de malignidade^{2,4}.



Angiomiolipomas (AML) são tumores renais compostos de células musculares lisas, gordura e tecido vascular em quantidades variáveis, sendo a maioria benigna e assintomática. Embora encontrados incidentalmente em 0,3% dos adultos saudáveis, os AMLs estão fortemente associados ao CET, apresentando uma incidência de até 80%, dependendo da idade. À medida que aumentam, essas lesões frequentemente desenvolvem micro e macroaneurismas devido a estruturas vasculares anormais pobres em elastina, que podem se romper e levar a sangramento retroperitoneal e hematúria^{4,6,7}. O tratamento de AMLs no CET ainda é controverso. A nefrectomia e a nefrectomia parcial são procedimentos invasivos e é difícil preservar os néfrons. Laparoscopia, crioablação ou radiofrequência são técnicas cirúrgicas minimamente invasivas e ganharam popularidade⁸. Mais recentemente, a embolização arterial seletiva também tem sido oferecida como uma técnica eficaz de preservação do parênquima e preferida para o tratamento de AML em pacientes com CET. Neste artigo, relatamos um caso de embolização de um paciente com DRPAD e sangramento de AMLs renais relacionado ao CET usando um polímero elástico composto de copolímero de etileno e álcool vinílico (EVOH) dissolvido em dimetilsulfóxido (DMSO) com pó de tântalo micronizado (Onyx®, ev3, Irvine, CA, EUA). Foi obtido o consentimento informado do paciente para a publicação do relato de caso e das imagens que o acompanham.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Relatamos o caso de um paciente do sexo masculino de 24 anos de idade com esclerose tuberosa e DRPAD com hematúria recorrente, em tratamento com ácido tranexâmico. O fenótipo de CET deste paciente era

grave com retardo mental e hidrocefalia prévia que requeria derivação ventriculoperitoneal devido a tumores intraventriculares relacionados ao CET. Como não havia histórico familiar, e dado o modo autossômico dominante de herança tanto do CET como da DRPAD, este paciente muito provavelmente representou um caso *de novo*.

Ele foi admitido em nosso atendimento pois a hematúria tornou-se persistente e mais grave, exigindo transfusão sanguínea, mas apresentava-se hemodinamicamente estável. A tomografia computadorizada abdominal mostrou rins aumentados com inúmeros cistos bilaterais consistentes com DRPAD, pequenas massas contendo gordura no polo inferior do rim direito consistentes com AMLs e material hipertenuante preenchendo a pelve renal direita devido a sangramento (Figura 1). A fase arterial evidenciou dilatações saculares múltiplas dentro dos ramos interlobares inferiores da artéria renal direita, sugerindo aneurismas/pseudoaneurismas (Figura 2A).

Optamos por realizar uma arteriografia renal direita com um cateter Cobra 5F em que foram identificados múltiplos microaneurismas no polo inferior sem sinais de macrofístulas ou blush (Figura 2B). A TC de feixe cônico foi realizada para avaliar os segmentos renais restantes. Na reconstrução, foi identificada uma área suspeita de sangramento ativo no polo inferior (Figura 2C). Prosseguimos com a cateterização superseletiva dos ramos que irrigavam o polo inferior com um microcateter Progreat 2.4 (Terumo) e um fio-guia Fathom-16 (Boston). A embolização superseletiva foi realizada com Onix-18 (Covidien) (Figura 2D). A angiografia pós-embolização evidenciou uma desvascularização completa das lesões no polo inferior, enquanto o parênquima renal

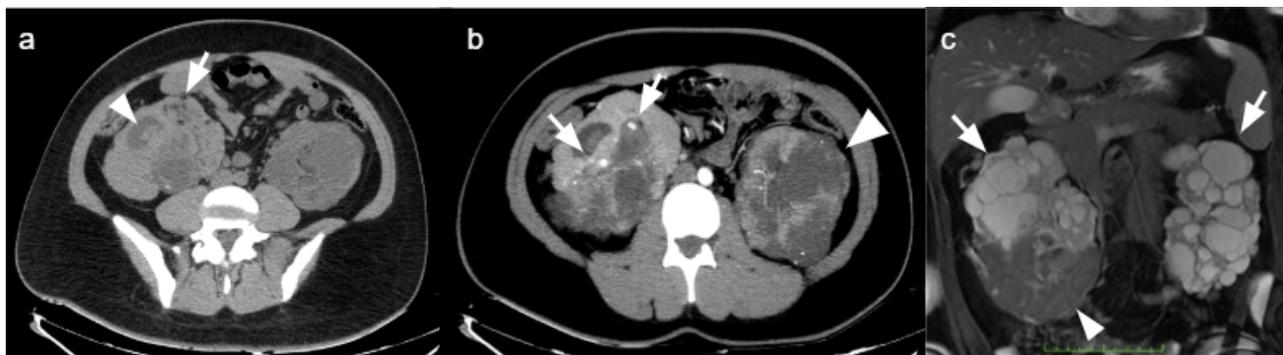


Figura 1. a) TC não realçada evidenciando múltiplas massas pequenas com atenuação de gordura no polo inferior do rim direito, consistente com AMLs (seta). Material hiperatenuante preenchendo a pelve renal dilatada e cálices devido a hematúria (ponta da seta). b) TC de fase arterial de projeção de máxima intensidade evidenciando pseudo-aneurismas/aneurismas intrarrenais no polo inferior do rim direito (setas) e cistos corticais bilaterais (ponta da seta). c) Imagem de ressonância magnética, corte coronal ponderado em T2 com supressão de gordura mostra múltiplos cistos bilaterais simples com paredes finas e regulares (setas). Parênquima renal é mostrado no polo inferior do rim direito (ponta da seta).

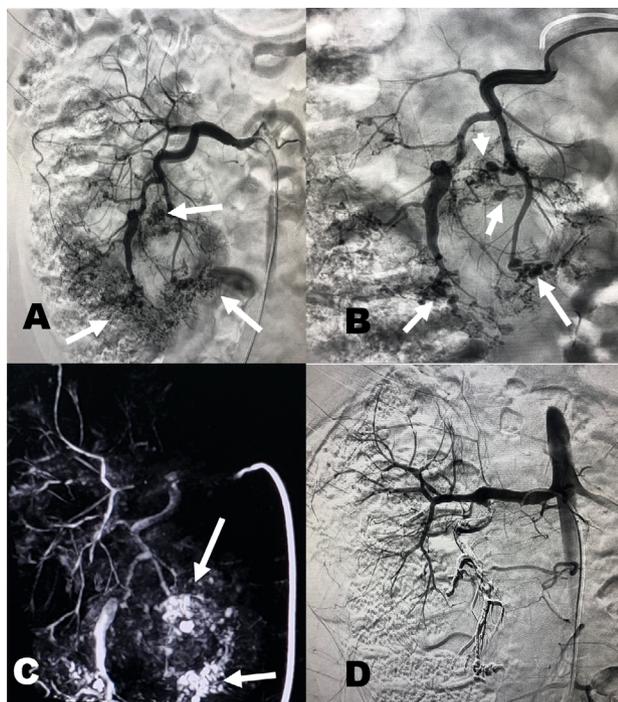


Figura 2. A: Fase arterial evidenciou dilatações saculares múltiplas (aneurismas) dentro dos ramos interlobares inferiores da artéria renal direita (seta branca). B: Arteriografia seletiva do ramo do polo inferior com múltiplas dilatações saculares (seta branca). C: A TC de feixe cônico foi realizada para avaliar os segmentos renais restantes. Na reconstrução, foi identificada uma área suspeita de sangramento ativo no polo inferior (seta branca). D: Embolização superseletiva de microaneurismas com Onix-18 e arteriografia de controle com desvascularização dos ramos do polo inferior (seta branca).

remanescente foi preservado. A creatinina sérica antes do tratamento era de 1,9 mg/dL, subiu para 2,6 mg/dL no dia seguinte à embolização e retornou ao valor basal em 72 horas após a hidratação. Os resultados do hemograma permaneceram estáveis e o paciente não precisou mais de transfusão sanguínea. Não houve nenhuma complicação.

O mesmo recebeu alta após três dias sem hematúria e, em um mês de acompanhamento, estava assintomático sem recorrência de hematúria.

DISCUSSÃO

O CET está associado a um espectro variável de distúrbios, incluindo epilepsia, deficiência intelectual, distúrbio do espectro autista e outros problemas neuropsiquiátricos, bem como lesões cutâneas, cardíacas, pulmonares e renais³. As complicações renais são a segunda causa de óbito em pacientes com CET após as causas neurológicas e abrangem cistos renais, angiomiolipomas, comprometimento da função renal e, com menor frequência, carcinoma de células renais^{7,9}. Cerca de 80% dos pacientes com CET têm angiomiolipomas renais que podem

levar a sangramento com risco de vida em 25% dos casos, enquanto os cistos estão presentes em aproximadamente 30-45% dos pacientes e podem estar associados a insuficiência renal e hipertensão.⁷ A fim de prevenir complicações renais, alguns autores recomendam uma ultrassonografia renal basal antes dos 5 anos de idade e uma repetição a cada 2-3 anos se os resultados forem normais, ou anualmente se houver angiomiolipomas ou cistos⁹. Em resumo, o diagnóstico molecular precoce de síndrome do gene contíguo esclerose tuberosa associada à doença policística austossômica dominante (PKDTS) pode ser crucial para fornecer vigilância e opções terapêuticas relacionadas à doença apropriadas em pacientes, assim como aconselhamento genético adequado para a família. A DRPAD é geralmente herdada, mas novas mutações sem um histórico familiar ocorrem em aproximadamente 10% dos casos¹⁰.

AMLs em pacientes com CET geralmente se comportam de maneira diferente da população em geral, pois são tipicamente maiores, bilaterais, crescem rapidamente durante a infância e a adolescência, e são frequentemente associadas a micro e macroaneurismas que predispõem esta população à hemorragia⁸. Na verdade, a complicação mais grave dos AMLs é a ruptura do tumor, que se apresenta como choque hemodinâmico em até 20% dos casos no momento da apresentação inicial. A ruptura de AMLs está relacionada ao tamanho do tumor >4 cm, crescimento do tumor e formação de aneurisma >5 mm, este último apresentando maior especificidade e sensibilidade na previsão desta complicação⁶. Além disso, lesões >4 cm são mais propensas a crescer e a requerer intervenção cirúrgica¹¹. A relação mais forte com a formação de aneurisma é representada em nosso caso, pois os AMLs eram pequenos, mas microaneurismas múltiplos levam a hemorragia.

O Everolimus é aprovado para o tratamento de CET após falha no tratamento com inibidor de tirosina quinase. O efeito do everolimus no AML associado ao CET foi investigado nos estudos EXIST-2 e de extensão, nos quais o tratamento de 6 meses com everolimus reduziu o volume do AML em > 50% em 55% dos pacientes (39 de 71)^{12,13}. No estudo de extensão EXIST-2, os principais eventos adversos do everolimus foram nasofaringite (43%), estomatite (43%) e dor de cabeça (30%). Eventos adversos de grau 3 desenvolveram-se em 14% (16 de 112) dos pacientes¹³. Com base nestes resultados, a Conferência Internacional para Consenso do Complexo de

Esclerose Tuberosa (ITSCCC, do inglês *International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*) recomendou o uso de inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) para terapia de primeira linha no manejo de angiomiolipomas em crescimento assintomáticos com diâmetro >3 cm¹⁴.

Como esses pacientes geralmente apresentam comprometimento da função renal, as terapias com preservação de néfrons são essenciais para retardar a necessidade de terapia renal substitutiva⁷. Em pacientes com CET e DRPAD, isso é ainda mais importante, pois eles apresentam maior risco de insuficiência renal. A embolização superseletiva da artéria renal é uma alternativa minimamente invasiva à ressecção renal que foi inicialmente reservada para casos sintomáticos, mas também tem sido utilizada em base eletiva em pacientes com grandes AMLs em crescimento para evitar sangramento¹⁵. Na angiografia, os AMLs renais frequentemente apresentam tumor hipervasculares com artérias interlobares e interlobulares aumentadas, artérias intratumorais tortuosas, irregulares e dilatadas, aneurismas focais ou pseudoaneurismas, aparência de “queimadura solar” de nefrograma capilar, aparência de “casca de cebola” de vasos periféricos em fase venosa, e nenhuma derivação arteriovenosa¹⁶.

Inúmeros agentes embólicos já foram utilizados, incluindo partículas, coils, tampões vasculares, etanol absoluto, N-butil 2-cianoacrilato e Onyx® (Covidien, Mansfield, MA, EUA)^{17,18}. Os coils devem ser evitados porque fornecem apenas a oclusão do vaso proximal, que pode formar colaterais ao redor ou no nível distal da oclusão, dificultando ou impossibilitando a embolização posterior. A preferência de nossa equipe nestes casos é um agente líquido, uma vez que fecha a circulação distal e os microaneurismas evitando a recanalização e o reenchimento por circulação colateral. Devido à variedade de composição dos AMLs, a resposta à embolização também será diferente. AMLs ricos em gordura têm uma resposta menor porque o tecido é hipovasculares e aqueles com maior componente angiomiogênico tendem a responder melhor à embolização¹⁶.

A complicação mais comum é a síndrome pós-embolização em até 35,9% dos pacientes. Ocorre como resultado de necrose do tecido renal e se caracteriza por febre autolimitada, dor abdominal, náuseas, vômitos e leucocitose¹⁷. Outras complicações são lesão vascular, hematúria, infarto renal com formação de abscesso, insuficiência renal,

embolização acidental e ruptura intraprocedimento¹⁵. Em nosso caso, nenhuma complicação foi encontrada durante a embolização ou no pós-operatório.

CONCLUSÃO

Em conclusão, os aneurismas intratumorais AML estão relacionados à ruptura espontânea. A detecção precoce e as técnicas endovasculares para interromper o sangramento e reduzir os volumes de AML são fundamentais para a preservação da função renal e o desfecho em longo prazo nesta população.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram para o desenho do estudo, cirurgia, aquisição de dados, análise de dados, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não têm conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Bisceglia M, Galliani C, Carosi I, Simeone A, Ben-Dor D. Tuberous sclerosis complex with polycystic kidney disease of the adult type: the TSC2/ADPKD1 contiguous gene syndrome. *Int J Surg Pathol.* 2008;16(4):375-385. doi:10.1177/1066896908319578
2. Rijal JP, Dhakal P, Giri S, Dahal KV. Tuberous sclerosis complex with autosomal dominant polycystic kidney disease: a rare duo. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014207471. Published 2014 Dec 17. doi:10.1136/bcr-2014-207471
3. Vabret E, Couchoud C, Lassalle M, Vigneau C. From tuberous sclerosis complex to end stage renal disease: who are these patients? *Journal of Nephrology.* 2020 Mar. DOI: 10.1007/s40620-020-00714-3.
4. Furlano M, Barreiro Y, Martí T, Facundo C, Ruiz-García C, DaSilva I, et al. Sangrado de angiomiolipoma renal em paciente con síndrome de genes contíguos (TSC2/PKD1) tras 17 años de tratamiento renal sustitutivo. *Nefrología.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.04.007>
5. Cornec-Le Gall, E., Torres, V. E., & Harris, P. C. (2018). Genetic complexity of autosomal dominant polycystic kidney and liver diseases. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(1), 13-23
6. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology.* 2002;225(1):78-82. doi:10.1148/radiol.2251011477
7. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int.* 2004;66(3):924-934. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00838.x
8. De Pasquale V, Natali G, Falappa P, Nappo SG, Salerno A, Caione P. Selective arterial embolization of giant renal tuberous sclerosis. *Indian J Pediatr.* 2013;80(3):263-265. doi:10.1007/s12098-012-0716-x
9. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* 2006;70(10):1777-1782. doi:10.1038/sj.ki.5001853
10. Litvinchuk, T., Tao, Y., Singh, R., & Vasylyeva, T. L. (2015). A case of new familiar genetic variant of autosomal dominant polycystic kidney disease-2: A case study. *Frontiers in pediatrics*, 3, 82.

11. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF. The natural history of renal angiomyolipoma. *The Journal of Urology*. 1993 Dec;150(6):1782-1786. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35895-0.
12. Hatano, T., & Egawa, S. (2020). Renal angiomyolipoma with tuberous sclerosis complex: How it differs from sporadic angiomyolipoma in both management and care. *Asian journal of surgery*.
13. Hatano, T., Chikaraishi, K., Inaba, H., Endo, K., & Egawa, S. (2016). Outcomes of everolimus treatment for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: A single institution experience in Japan. *International Journal of Urology*, 23(10), 833-838.
14. Kingswood, J. C., Bissler, J. J., Budde, K., Hulbert, J., Guay-Woodford, L., Sampson, J. R., ... & Zonnenberg, B. A. (2016). Review of the tuberous sclerosis renal guidelines from the 2012 consensus conference: current data and future study. *Nephron*, 134(2), 51-58.
15. Eijkemans MJ, van der Wal W, Reijnders LJ, et al. Long-term Follow-up Assessing Renal Angiomyolipoma Treatment Patterns, Morbidity, and Mortality: An Observational Study in Tuberous Sclerosis Complex Patients in the Netherlands. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):638-645. doi:10.1053/j.ajkd.2015.05.016
16. Kocakgol DO, Cayli E, Oguz S, Dinc H. Selective Arterial Embolization of Giant Renal Angiomyolipoma Associated with Tuberous Sclerosis Complex Using Particular and Liquid Embolic Agents. *Eurasian J Med*. 2018;50(2):130-133. doi:10.5152/eurasianjmed.2018.17293.
17. Incedayi M, Turba UC, Arslan B, et al. Endovascular therapy for patients with renal angiomyolipoma presenting with retroperitoneal haemorrhage. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39(6):739-744. doi:10.1016/j.ejvs.2009.12.015.
18. Aal AA, Moawad S, Hanaoka M, et al. Endovascular management of renal angiomyolipoma using a unique sclerotic-embolic mixture. *European Congress of Radiology 2017*. doi.org/10.1594/ecr2017/C-0094.