

# Síndrome de Marfan. Forma Precoce e Grave em Irmãos

Maria de Fátima M. P. Leite, Nadia Barreto Tenorio Aoun, Monica Scott Borges,  
Maria Eliane Campos Magalhães, Luiz A. Christiani

Rio de Janeiro, RJ

*A síndrome de Marfan é uma doença hereditária do tecido conjuntivo. As manifestações cardiológicas, principalmente a dilatação aórtica, são causas importantes de morbidade e mortalidade no curso clínico da doença, geralmente em adultos e adolescentes. Em crianças, a presença de aneurismas aórticos e sua dissecação ou rotura são raros, ocorrendo de forma isolada em pacientes que apresentam mutações genéticas do gene da fibrilina e não naqueles com a forma familiar da doença. Descrevemos dois pacientes, da mesma família (irmãos), diagnosticados com aneurisma aórtico gigante precocemente na infância, um deles submetido com sucesso a procedimento cirúrgico.*

A síndrome de Marfan é uma doença hereditária, autossômica dominante, do tecido conjuntivo, com envolvimento multissistêmico, causada por mutações no locus do gene da fibrilina, no cromossoma 15<sup>1</sup>. Sua prevalência é de 1/10.000 habitantes na população geral, sem preferência étnica, sexual ou racial, sendo a mais comum das doenças hereditárias do tecido conjuntivo<sup>1</sup>. As alterações mais características são cardiovasculares, esqueléticas e oftalmológicas<sup>1</sup>. As alterações cardiovasculares, em especial os aneurismas aórticos, consistem na forma mais grave de manifestação da doença, principalmente no adulto, onde apresenta alta taxa de mortalidade, seja por dissecação ou por rotura, chega a até 50% se não tratada<sup>2,3</sup>. Alterações cardiovasculares importantes na infância, principalmente entre membros da mesma família são raras, e objeto apenas de publicações isoladas<sup>3,4</sup>. A idade média de aparecimento dos sintomas é a segunda ou terceira década de vida, uma vez que a doença é progressiva, principalmente no que diz respeito às alterações aórticas<sup>3</sup>. São apresentados dois casos de síndrome de Marfan com manifestação cardiovascular grave e precoce na mesma família.

## Relato dos casos

**Caso 1** - Criança com 9 anos, sexo feminino, parda, natural do Rio de Janeiro, encaminhada ao Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE-UERJ), para investigação de sopro cardíaco. Nascida de parto normal, a termo, pesando 2.600g, seu desenvolvimento motor foi bastante atrasado (sentou-se sem apoio aos dois anos e andou aos quatro anos). O desenvolvimento psíquico foi normal. Apresentava pneumonias de repetição desde o 6º mês de vida. Na família a mãe era saudável, o pai e dois irmãos (10 e 12 anos) apresentavam prolapso de válvula mitral e um irmão de 8 anos, com quadro clínico semelhante ao da paciente em questão.

Ao exame físico: peso 20kg, estatura 1,20m, fascies atípico, pele normal, medida das mãos demonstrava aracnodactilia, palato em ogiva, área de depressão na parede torácica anterior ao nível da 7ª a 9ª costelas a direita (fig. 1). Exame oftalmológico normal. O aparelho cardiovascular apresentava batimento visível de fúrcula esternal, pulsos amplos, ictus no 6º espaço intercostal esquerdo com duas polpas digitais, 2ª bulha palpável, ritmo cardíaco regular, sem bulhas acessórias, 2ª bulha aumentada (A<sub>2</sub>), clique aórtico, sopro sistólico ++/6 ejetivo em foco aórtico acessório, sopro diastólico curto ++/6 em foco aórtico. Pressão arterial 100/50mmHg, frequência cardíaca 100bpm. Apresentava também hérnia inguinal bilateral, exame osteoarticular demonstrava hiper mobilidade articular em tornozelos, joelhos, quadris e escápulo-umeral, e pés *planus*. A radiografia de tórax apresentava cardiomegalia com desvio do mediastino para a esquerda e importante dilatação da aorta ascendente. No eletrocardiograma havia sobrecarga atrial e ventricular esquerdas e bloqueio de ramo esquerdo de 1º grau. O ecocardiograma evidenciava aumento do átrio e do ventrículo esquerdos, volumoso aneurisma aórtico medindo 6,0cm de diâmetro e regurgitação aórtica moderada (fig. 2). O estudo hemodinâmico revelou pressões: AO: 140/59 (118)mmHg e VE: 140/0/18mmHg. A angiografia apresentava aumento do ventrículo esquerdo, volumoso aneurisma de aorta ascendente, com diâmetro da raiz medindo 6,0cm e regurgitação

Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.  
Correspondência: Maria de Fátima M. P. Leite - Rua Magalhães Couto, 784 - Casa 34 - 20735-180 - Rio de Janeiro, RJ - E-mail: nbtaoune@cardiol.br  
Recebido para publicação em 30/10/01  
Aceito em 24/6/02



Fig. 1 - Foto demonstrando as alterações da caixa torácica e hérnia inguinal dos pacientes.

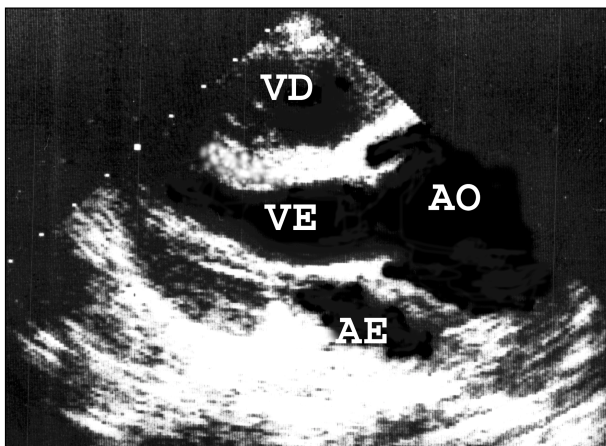


Fig. 2 - Ecocardiograma corte longitudinal. Volumoso aneurisma de aorta apresentado pelo caso 1.

aórtica moderada. Foi solicitada a investigação genética para avaliação de mutações no gene da fibrilina, porém, na ocasião, o exame não era realizado no Brasil, e a amostra enviada para análise sofreu contaminação, não sendo possível a sua realização.

Foi iniciado o tratamento com propranolol 1mg/kg/dia e indicada a correção cirúrgica. Na consulta pré-operatória, um mês após a indicação cirúrgica, a paciente deu entrada em nosso serviço apresentando precordialgia, dispnéia, taquicardia e sudorese, sendo diagnosticada dissecação aórtica e indicada cirurgia de urgência para colocação de prótese mecânica em posição aórtica e enxerto de dacron em aorta ascendente. Infelizmente não foi realizado estudo anatomopatológico. Após a abordagem cirúrgica evoluiu com hipertensão arterial sistêmica que foi controlada com inibidor da enzima de conversão da angiotensina e atenolol.

Devido à prótese metálica, foi instituída anticoagulação com cumarínico. Após quatro anos de acompanhamento ambulatorial, já em uso somente de atenolol e anticoagulante abandonou o tratamento, evoluindo para óbito em um ano.

**Caso 2** - Criança de 8 anos, sexo masculino, pardo, natural do Rio de Janeiro, encaminhado ao HUPE com a mesma queixa da irmã (caso 1). Nascido de parto cesariano por sofrimento fetal, pesando 2200g. Historia familiar e fisiológica semelhante ao caso 1, inclusive com atraso importante do desenvolvimento motor (andou com quatro anos). Antecedentes de pneumonias de repetição e herniorrafia inguinal bilateral aos dois anos de idade com recidiva. Ao exame físico apresentava peso 17kg, estatura 1,18m, *fascies* atípico, pele normal, hipertelorismo, palato em ogiva, medidas das mãos demonstravam aracnodactilia, *pectus excavatum* (fig. 1). Exame oftalmológico normal; o aparelho cardiovascular apresentava batimento visível de fúrcula esternal, pulsos amplos, ictus no 6º espaço intercostal esquerdo, 2 polpas digitais, A<sub>2</sub> palpável, ritmo regular, 2ª bulha aumentada (A<sub>2</sub>), clique aórtico, sopro sistólico ejetivo ++/6 foco aórtico acessório, sopro diastólico +/6 aspirativo em foco aórtico, Pressão arterial 100/50mmHg. Hérnia incisional em região inguinal bilateral. Exame osteoarticular demonstrava hiper mobilidade articular em joelhos e escápulo-umeral e pés *planus*. Radiografia de tórax com alteração da caixa torácica tipo *pectus excavatum*, mediastino desviado para a esquerda, cardiomegalia. No eletrocardiograma observou-se bloqueio de ramo esquerdo de 1º grau. O ecocardiograma revelou aumento de átrio e ventrículo esquerdos, volumoso aneurisma aórtico medindo 6,5cm de diâmetro, regurgitação aórtica leve a moderada e hipercinesia do ventrículo esquerdo. No estudo hemodinâmico havia pressão AO = 125/60 (87)mmHg e angiografia demonstrando volumoso aneurisma aórtico, com regurgitação aórtica leve a moderada (fig. 3). A avaliação genética foi prejudicada por contaminação do material.

Foi iniciado propranolol 1mg/kg/dia, porém, o paciente apresentou meningite bacteriana, sendo internado em outro hospital, onde faleceu.

## Discussão

As alterações cardiovasculares mais comuns da síndrome de Marfan são o prolapso da valva mitral, que pode apresentar importante regurgitação e a dilatação progressiva do anel valvar aórtico, levando à dissecação ou rotura desse vaso, quando associadas, são as maiores responsáveis pela morbidade e mortalidade. Em alguns estudos<sup>3</sup> sua prevalência chega a 97% dos pacientes e quando não tratados 50% morrem em torno da 4ª década de vida<sup>3</sup> devido a alguma complicação cardiovascular, sendo mais comum a rotura ou dissecação de aneurismas aórticos<sup>2</sup>.

Trabalhos realizados com ecocardiograma em crianças demonstraram ser a dilatação da raiz aórtica a alteração cardiológica mais freqüente depois do prolapso da válvula mitral<sup>3</sup>, e a regurgitação aórtica, na maior parte dos casos, conseqüência do caráter progressivo da dilatação da aorta

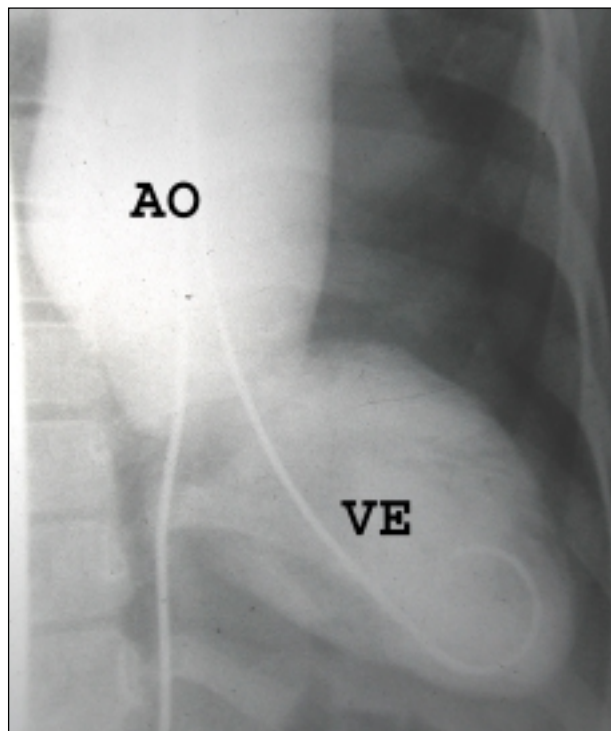


Fig. 3 - Ventriculografia do paciente 2, demonstrando volumoso aneurisma que acomete toda a aorta ascendente.

ascendente, surgindo mais tardiamente. Há, porém, casos em que a dilatação aórtica aparece antes da adolescência de forma grave, com volumosos aneurismas, sendo esses pacientes considerados portadores de doença com curso acelerado<sup>5</sup>.

O período neonatal e infância costumam ser pouco expressivos em relação à síndrome de Marfan<sup>6</sup>, permanecendo o paciente assintomático até a 3ª década de vida, idade mais comum de diagnóstico. Antes desse período, o diagnóstico é realizado somente em portadores da forma grave da doença, com manifestações precoces de insuficiência cardíaca ou mesmo quando encaminhados para avaliação cardiológica por alteração na ausculta cardíaca compatível com prolapso mitral ou insuficiência aórtica e naqueles submetidos a rastreamento, por apresentarem familiares com a síndrome. Os pacientes apresentados são portadores de grave dilatação aórtica com regurgitação leve e moderada, tendo um deles apresentado dissecação aórtica, incomum nessa faixa etária<sup>3,5,7</sup>. Outro dado interessante é a história familiar, pois, genericamente, os casos mais graves e precoces da doença são aqueles isolados<sup>2</sup>, e estes pacientes, além de pertencerem à mesma família, possuíam ainda o pai e um irmão portadores de prolapso de valva mitral, embora sem as outras características fenotípicas da síndrome de Marfan.

Pacientes com quadro clínico sugestivo de síndrome de Marfan, assim como seus familiares, devem ser rigorosamente investigados, para se confirmar a doença, iniciar o acompanhamento e o tratamento precocemente, diminuindo assim a mortalidade, principalmente devido a causas car-

diovasculares. O uso de betabloqueadores na dilatação aórtica é hoje considerado fundamental, pois parece permitir uma evolução mais lenta do quadro, retardando o momento cirúrgico<sup>7</sup>. Para o rastreamento adequado, o ecocardiograma é de importância capital, por ser um método não invasivo, de fácil realização, baixo custo e boa resolução, que permite o diagnóstico e acompanhamento tanto de leves alterações (pequenas dilatações aórticas, prolapso da valva mitral), como das mais graves (aneurismas gigantes, graves malformações mitrais). Os outros métodos diagnósticos, como estudo hemodinâmico, ressonância magnética e tomografia devem ser usados criteriosamente. No presente caso, o exame ecocardiográfico foi decisivo na avaliação dos pacientes, sendo a avaliação angiográfica coadjuvante na quantificação da regurgitação aórtica e da extensão da área de dilatação. Houve excelente correlação entre os dois métodos.

Quanto ao tratamento clínico dos pacientes com aneurismas aórticos, data de 1950, o início do uso de drogas, como reserpina, trimetaphan e guanetidina<sup>7</sup>. Na década de 60<sup>7</sup>, iniciou-se o uso de propranolol com o objetivo de tratar a longo prazo os pacientes com dilatação aórtica, evitando-se sua progressão. Em adultos, a droga parece ter os efeitos esperados<sup>8</sup>, porém, em crianças ainda não há evidências definitivas da diminuição da morbimortalidade<sup>6</sup>. Como os resultados com pacientes adultos são promissores, atualmente é mandatório o uso de betabloqueadores em todos os pacientes com dilatação da raiz da aorta, mesmo pediátricos. Os pacientes iniciaram o uso de propranolol 1mg/kg/dia logo após o diagnóstico de dilatação da raiz da aorta e mantiveram seu uso até a data da cirurgia e, mesmo assim, houve dissecação aórtica (caso 1).

O tratamento cirúrgico é indicado, eletivamente, nos portadores de aneurismas volumosos medindo entre 5,5 a 6,0cm<sup>2,3</sup> de diâmetro, mesmo que assintomáticos, pois acredita-se que, a partir desses diâmetros, haja maior risco de rotura e dissecação, aumentando o risco de intervenção cirúrgica de urgência<sup>3</sup>. A mortalidade pós operatória para aneurismas aórticos vem diminuindo para os portadores da síndrome de Marfan. Há décadas era em torno de 40%, atualmente, a mortalidade peroperatória para cirurgia eletiva de aneurismas aórticos é menor que 2%<sup>9</sup>. A taxa de mortalidade para pacientes que sofrem intervenção cirúrgica de urgência por dissecação aórtica aguda ou rotura dos aneurismas, porém, é oito vezes maior<sup>9</sup>. Em crianças, as estatísticas revelam uma sobrevida de 70% ± 10 em 10 anos<sup>9</sup>. Uma das principais causas de morbidade é a necessidade de reoperação, que tem como suas indicações principais a doença aórtica distal e o aparecimento de dilatação da raiz aórtica após cirurgia da valva mitral. Indicações que são diferentes do paciente adulto, onde a principal é a dissecação aórtica<sup>5</sup>. Além destas, a endocardite infecciosa é também uma importante causa de morbimortalidade<sup>10</sup>.

A paciente do caso 1 foi submetida a cirurgia de urgência com sucesso, com colocação de enxerto de dacron e prótese mecânica aórtica. Foi acompanhada por quatro anos e faleceu por abandono do tratamento e suspensão da anti-

coagulação após esse período. O caso 2 faleceu antes da cirurgia por causa não cardiológica.

Acredita-se que defeitos na glicoproteína fibrilina são responsáveis pelas alterações cardiovasculares, oftalmológicas e esqueléticas da síndrome de Marfan<sup>5</sup>. Essas alterações podem ser familiares ou se apresentarem como mutações genéticas, portanto, aconselhamento genético é de fundamental importância na síndrome de Marfan. Pais de portadores da síndrome de Marfan devem ser investigados para a presença da forma familiar ou presença de mutação genética na criança acometida, a fim de serem orientados

quanto aos riscos de acometimento em outros filhos. As mulheres com a síndrome em idade fértil, devem também ser esclarecidas quanto aos riscos da gestação, pois podem apresentar complicações na gestação secundárias à presença de doença cardiovascular, como rotura de aneurisma aórtico<sup>10</sup> e endocardite infecciosa<sup>10</sup> durante o parto e período de puerpério. Essas pacientes apresentam também maior taxa de abortamento quando comparadas a mulheres saudáveis<sup>10</sup>. Com o advento da terapia genética, esperamos no futuro uma abordagem mais precoce da síndrome de Marfan e resultados ainda melhores para o seu manuseio.

## Referências

1. Fleisher KJ, Nousari HC, Anhalt GJ, Stone CD, Laschinger JC. Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissues in Marfan's syndrome. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1012-7.
2. Yoshinaga M, Oku S, Nagai E. A case of Marfan syndrome in an adolescent with aortic dissection: should the recommendation for surgical intervention be changed? *Ped Cardiol* 1999; 20: 431-4.
3. Gillinov AM, Zeher KJ, Redmond JM, et al. Cardiac operations in children with Marfan's syndrome: indications and results. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1140-5.
4. Lababidi Z, Monzon C. Early cardiac manifestations of Marfan's syndrome in the newborn. *Am Heart J* 1981; 102: 943-5.
5. Devereux RB, Roman MJ. Aortic disease in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1358-9.
6. Morse RP, Rockenmacher S, Pyeritz RE, et al. Diagnosis and management of infantile Marfan syndrome. *Pediatrics* 1990; 86: 888-94.
7. Kornbluth M, Schnittger I, Eyngorinha I, Gasner C, Liang DH. Clinical outcome in the Marfan syndrome with ascending aortic dilatation followed annually by echocardiography. *Am J Cardiol* 1999; 84: 753-5.
8. Groenink M, Roos A, Mulder BJM, Spaan JAE, Van de Wall EE. Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1988; 82: 203-8.
9. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1307-13.
10. Ferguson JE, Ueland K, Stinson EB, Maly RP. Marfan's syndrome: acute aortic dissection resulting in fetal distress and cesarean section, followed by successful surgical repair. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 7: 759-62.