

Síndrome de Marfan – Manifestações Cardiovasculares

FÁTIMA SANTOS *, TERESA BORGES *, CARLA MOREIRA **, M. JOÃO BAPTISTA ***,
JOSÉ MONTERROSO ***, TERESA VAZ ***, JOSÉ CARLOS AREIAS ***

*Serviço de Cardiologia Pediátrica
Departamento de Pediatria
Hospital de São João – Porto*

Resumo

O Síndrome de Marfan (S.M.) é a alteração hereditária do tecido conjuntivo mais comum. É caracterizado por manifestações cardiovasculares, esqueléticas e oculares. O seu prognóstico depende principalmente das complicações cardiovasculares. Com o objectivo de avaliar as manifestações cardiovasculares do S.M. em idade pediátrica, os autores procederam à revisão dos processos clínicos das crianças seguidas na consulta de Cardiologia Pediátrica de um hospital central, de Janeiro de 1996 a Agosto de 1999. De um total de 11 crianças, 6 pertenciam ao sexo feminino. Em 2 casos o diagnóstico foi efectuado no 1.º mês de vida. Aquando da 1.ª consulta, 3 crianças apresentavam insuficiência cardíaca congestiva (ICC) devida a insuficiência mitral (IM), por prolapso valvular. O prolapso da válvula mitral (PVM) foi a alteração mais frequente (70%), logo seguido pela dilatação da raiz da aorta (DRA) (50%). O tempo médio de seguimento foi de 6,5 anos (Mn-9M; Mx-18A). Durante este período, 4 crianças sofreram um agravamento franco da sua IM e um caso evoluiu para DRA com insuficiência aórtica (IAo). Dois casos foram submetidos a cirurgia. A DRA pode estar presente numa fase precoce da vida, ocorrendo, habitualmente, as suas complicações na adolescência/idade adulta. O uso de β -bloqueadores pode ser benéfico na redução da progressão da dilatação.

Palavras-Chave: Síndrome de Marfan; manifestações cardiovasculares; criança.

Summary

Marfan's Syndrome – Cardiovascular Manifestations

Marfan's Syndrome (MS) is the most common inheriting disorder of connective tissue. It is characterized by cardiovascular, skeletal and ocular abnormalities. Its prognosis depends mainly on cardiovascular difficulties. A revision of the clinical files of children suffering from MS, admitted to the Pediatric Cardiology Service of our Hospital during the period of January 1996 till August 1999, was made, in order to evaluate the cardiovascular manifestations in pediatric patients. Eleven children were admitted, being six of them female. In two cases, the diagnosis was done during the first month of life. On first evaluation three patients presented a congestive cardiac insufficiency (CCI) as a result of a mitral valve regurgitation. Mitral valve prolapse was the most frequent abnormality (70%), followed by aortic root dilatation (50%). The average of ages that were studied was of six and a half years (from 9 months up to 18 years). During this period, four children suffered severe progressive mitral valve aggravation and one patient had a severe aortic root dilatation (ARD) with aortic insufficiency. Two children were submitted to a cardiac surgery. Although the ARD can be present in early life, the aortic root dilatation develops progressively and leads to trouble in adolescents/adults age. The use of β -blockers seems to slow the rate of aortic dilatation.

Key-Words: Marfan's Syndrome; cardiovascular manifestations; child.

Introdução

O Síndrome de Marfan (SM) é a doença hereditária do tecido conjuntivo mais comum ⁽¹⁾. É causada por uma mutação no gene da fibrilina localizado no locus 15q21. A transmissão é autossómica dominante com alto grau de expressividade clínica. Cerca de 30% dos casos resultam de uma mutação de novo ⁽²⁾.

As principais manifestações clínicas (Quadro I) ⁽³⁾ afectam os sistemas cardiovascular, esquelético e ocular ^(1, 2, 3). As anomalias cardiovasculares são as mais letais. Podem estar presentes no momento do nascimento, ma-

Correspondência: Maria de Fátima Oliveira dos Santos Poças
Serviço de Pediatria
Hospital Geral de Santo António
Largo Prof. Abel Salazar – 4050 Porto
Telefone 22 201 97 00

* Serviço de Pediatria – Hospital Geral de S. António.

** Serviço de Pediatria – Hospital de São João.

*** Serviço de Cardiologia Pediátrica – Hospital de São João.

Aceite para publicação em 30/11/2000.

Entregue para publicação em 08/03/2000.

nifestam-se durante a 2.^a infância em cerca de 25% dos casos e são progressivas em cerca de um terço delas ⁽³⁾.

Pretendeu-se com este estudo avaliar as manifestações cardiovasculares do SM, em idade pediátrica, nos casos seguidos na Consulta de Cardiologia Pediátrica do Hospital de São João.

QUADRO I
Manifestações no Síndrome de Marfan

Sistema esquelético

Critérios Major. Presença de, pelo menos, 4 das seguintes manifestações: pectus carinatum; pectus excavatum necessitando de intervenção cirúrgica; baixa relação segmento superior/inferior; anomalias do pulso e polegar; escoliose superior a 20° ou espondilolistese; redução da extensão da articulação do cotovelo («170°»); luxação do maléolo interno causando pés planos; e protusão do acetábulo de intensidade variável.

Critérios Minor. Pectum excavatum de gravidade moderada; hipermobilidade articular; palato ogival com protusão dentária; e aspecto facial (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmia, retrognatismo e fendas palpebrais oblíquas).

Sistema Ocular

Critério Major. Ectopia do cristalino.

Critérios Minor. Córnea anormalmente achatada; aumento do diâmetro axial do globo; e hipoplasia da íris ou do músculo ciliar.

Sistema Cardiovascular

Critério Major. Dilatação da aorta ascendente com ou sem regurgitação e envolvendo, pelo menos, os seios de Valsalva ou a dissecção da aorta ascendente.

Critérios Minor. Prolapso da válvula mitral, com ou sem regurgitação da mesma; dilatação da artéria pulmonar, na ausência de estenose valvular ou pulmonar periférica ou de qualquer outra causa óbvia, ocorrendo antes dos 40 anos de idade; calcificação do anel mitral antes dos 40 anos de idade; e dilatação ou dissecção da aorta torácica descendente ou abdominal antes dos 50 anos de idade.

Sistema Respiratório

Critério Major. Nenhum.

Critério Minor. Pneumotórax espontâneo e lesões bolhosas apicais (detecção por radiografia do tórax).

Dura-máter

Critério Major. Ectasia da dura-máter lombossagrada observada por TAC ou RNM.

Critério Minor. Nenhum.

História Familiar e Genética

Critérios Major. Progenitor, filho ou irmão satisfazendo, independentemente, estes critérios de diagnóstico; presença de mutação no gene FBNI causadora de S. Marfan; e presença de haplotipo nas regiões adjacentes àquele gene, herdado por descendência e indubitavelmente associado a diagnóstico de S. Marfan na família.

Critérios Minor. Nenhum.

Material e Métodos

Foi feita a revisão dos processos clínicos das crianças com o diagnóstico de SM, seguidas na Consulta de Cardiologia Pediátrica do Hospital de São João que, no período de Janeiro de 1996 a Agosto de 1999, foram observadas em consulta pelo menos uma vez, mas cujo tempo de seguimento dos casos observados variou entre 1,5 e 18 anos.

As crianças incluídas neste estudo cumpriam os seguintes requisitos do diagnóstico de SM ⁽³⁾:

– Critérios major em, pelo menos, dois sistemas de órgãos e compromisso de um terceiro, se as histórias familiar e genética não forem esclarecedoras;

– Um critério major num sistema de órgãos e compromisso de um segundo, se tivesse sido detectada mutação causadora de SM noutros membros da família.

Foram avaliados os seguintes parâmetros: sexo, idade de diagnóstico, história familiar, motivo de consulta, manifestações clínicas, alterações cardiovasculares (ECO, ECG, RX), tratamento e evolução.

Resultados

Foram analisados um total de 11 casos (uma criança foi excluída por não cumprir, ainda, os requisitos de diagnóstico), dos quais, 6 pertenciam ao sexo feminino. A idade média de diagnóstico foi aos 5,5 anos (Mn-1 mês; Mx-11 anos), sem haver incidência preferencial por alguma faixa etária (Figura 1). A história familiar (progenitor e/ou irmão) estava presente em 6 casos. Os principais motivos de consulta foram a presença de história familiar (45,4%) e de manifestações fenotípicas consistentes com o SM (36,4%) (Quadro II).

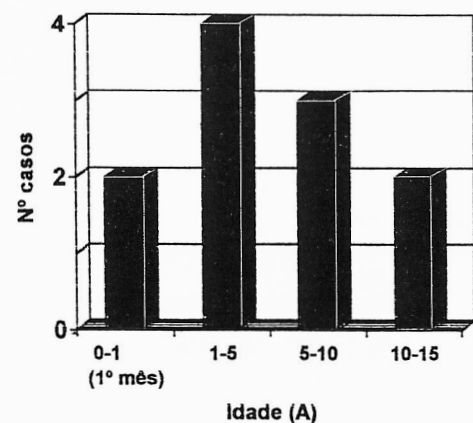


FIG. 1 – Idade de diagnóstico (n=11).

QUADRO II
Motivo de consulta (n=11)

MOTIVO	n
Fenótipo Marfan	4
História familiar	3
História Marfan + Fenótipo Marfan	1
História familiar + sopro cardíaco	1
Sopro cardíaco	1
Descolamento da retina	1

4 delas mostraram agravamento franco da sua I.M. e, em um caso, actualmente com 20 anos de idade, constatamos associadamente uma grande DRA com ligeira insuficiência aórtica (IAo) (Quadro IV). Oito casos permaneceram assintomáticos, 6 dos quais sem qualquer tratamento. Cinco casos foram medicados com inibidores da enzima de conversão (IECA), associados à digoxina em 2 casos, por alterações arritmogénicas e associados à furosemida noutros 3 casos, por ICC (Quadro V).

Duas crianças foram submetidas a plastia da válvula mitral. A cirurgia foi efectuada numa criança com 9 meses de idade, que veio a falecer no pós-operatório, e noutra com 16 anos de idade, que se encontra clinicamente bem.

QUADRO III
Avaliação cardiovascular na 1.ª consulta – Ecocardiograma, Rx Tórax e ECG (n=11)

Clínica	Ecocardiograma	n	Rx Tórax	n	ECG (n=10)	n
Assintomático (n=8)	Normal	2	Normal	6	Normal	6
	PVM (PVM+CIA=2; PVM+IM=1)	3	↑ ICT	2	Alt. repolarização V6	1
	DRA	2				
	PVM+PVT+DRA	1				
ICC (n=3)	PVM+IM+CIA	1	↑ ICT	3	Normal BIRD	2 1
	PVM+IM+IT+DRA	1				
	PVM+IM+DRA	1				

(PVM - prolapso válvula mitral; IM - insuficiência mitral; CIA - comunicação interauricular; DRA - dilatação raiz aorta; PVT - prolapso válvula tricúspide; IT - insuficiência tricúspide; ICT - índice cardiotorácico; BIRD - bloqueio incompleto ramo direito).

Os sistemas orgânicos mais atingidos foram o cardiovascular e o esquelético (91%), logo seguido pelo ocular (45,4%).

Do ponto de vista cardiovascular, aquando da primeira consulta, 8 crianças encontravam-se assintomáticas. Destas, 6 não apresentavam alterações ao exame físico, numa criança era audível um click mesossistólico no ápex e a outra apresentava um sopro mesossistólico no ápex. Os dois casos cujo diagnóstico foi efectuada no 1.º mês de vida, apresentavam um quadro de insuficiência cardíaca congestiva grave associada a I.M..

As alterações cardiovasculares encontradas na Ecografia bidimensional/Doppler, Radiografia do tórax e ECG podem ser observadas no Quadro III.

O tempo médio de seguimento foi de 6,5 anos (Mn-9M; Mx-18A). Durante este período, 6 das crianças sofreram agravamento das alterações cardíacas encontradas ecocardiograficamente aquando da 1.ª consulta,

O segundo caso cujo diagnóstico foi efectuada no 1.º mês de vida, tem actualmente 3 anos e aguarda correcção cirúrgica (Quadro V).

Discussão e Conclusões

Desde a primeira descrição do SM em 1896 ⁽⁴⁾, verificaram-se enormes progressos, tanto na compreensão como no tratamento desta doença hereditária do tecido conjuntivo ⁽⁵⁾.

O diagnóstico do Síndrome de Marfan é feito pelo exame do sistema esquelético ocular e cardiovascular, assim como pela análise do gene da fibrilina 1 em pacientes seleccionados. Contudo o ecocardiograma deverá ser sempre feito nos parentes em 1.º grau dos pacientes com SM, independentemente do atingimento a nível dos outros órgãos ⁽⁵⁾.

QUADRO IV

Ecocardiograma na primeira e última consultas (n=9)

	ECOCARDIOGRAMA INICIAL (1.ª consulta)	Tempo Seguimento (anos)	ECOCARDIOGRAMA FINAL (última consulta)
CASO 1	Normal	5	Normal
CASO 2	PVMlig.+IMlig.	3,5	PVM+IMlig.
CASO 3	PVM+IMlig.+ITlig.+DRA	7	PVM+IMlig.+DRA
CASO 4	PVM	–	–
CASO 5	DRA	–	–
CASO 6	Normal	6	DRAlig.
CASO 7	DRA	12	PVMlig.+IMlig.+DRA
CASO 8 (ICC)	PVM+CIA	12	PVM+IMlig./mod.+DRAlig.+CIA
CASO 9	PVMlig.+IMlig.+CIA	3	PVM+IMsev.+dilatação aneurism. AE
CASO 10 (ICC)	PVM+IMmod.ITlig.+DRA	9M	PVM+IMmod.+DRA
CASO 11 (ICC)	PVM+DRA	18	PVM+IMmod.+DRAgrande +IAolig.

(lig. - ligeira; mod. - moderada; sev. - severa; Iao - insuficiência aórtica)

QUADRO V

Tratamento efectuado (Médico / Cirúrgico) (n=5)

CASO 3	IECA
CASO 8	IECA + digoxina → plastia VM + encerramento CIA
CASO 9	IECA + furosemida → aguarda cirurgia (plastia VM + encerramento CIA)
CASO 10	IECA + furosemida → plastia VM + ressecção parcial aurícula esquerda
CASO 11	IECA + furosemida + digoxina

Virtualmente a causa da mortalidade e da maioria da morbidade nestes doentes resulta das complicações cardiovasculares. A natureza do envolvimento cardiovascular varia de acordo com a idade do paciente. A válvula mitral está afectada principalmente nos lactentes que apresentam a forma grave «infantil» do SM. Embora em alguns casos de SM do lactente a dilatação da raiz da aorta possa ser acelerada e uma dissecção e/ou regurgitação aórtica possam ocorrer precocemente, habitualmente a dilatação da raiz da aorta ocorre progressivamente e as suas compli-

cações ocorrem mais tarde. Assim, na adolescência/idade adulta, o prognóstico está relacionado com a dilatação da raiz da aorta e a dissecção e/ou regurgitação aórtica são as complicações fatais mais frequentes ^(1, 2, 6).

A incidência de doença cardiovascular, nesta série, foi de 91%. O PVM foi a alteração mais frequente (70%), logo seguido pela DRA (50%). As crianças cujo diagnóstico foi efectuado abaixo dos 4 anos de idade, apresentaram as mais graves manifestações cardiovasculares, onde se incluem todos os casos que se apresentaram com ICC.

A regurgitação mitral foi a causa de indicação cirúrgica nas crianças gravemente afectadas e a causa de morte da criança falecida nesta série. A doente mais velha desta revisão, actualmente com 20 anos de idade, apresenta já DRA com IAo. Está provado que o uso de β -bloqueadores ao diminuir a pressão sanguínea, vai diminuir a taxa de dilatação aórtica^(5, 6, 7). A idade em que deve ser iniciado é controverso. Muitas instituições iniciam a terapêutica durante a infância. Alguns autores são de opinião que o tratamento deve ser iniciado quando 1) o diâmetro da raiz da aorta atinge o percentil 95 ou 2) é observada uma rápida progressão de dilatação. O fármaco mais usado actualmente é o atenolol, na dose de 2 mg/kg/dia (duas ou três tomas diárias)⁽²⁾. Enquanto as indicações para a cirurgia na idade adulta estão bem estabelecidas, tal não acontece com as crianças. Podem incluir a regurgitação mitral severa (indicação cirúrgica primária nos primeiros anos de vida nas crianças severamente afectadas) a regurgitação aórtica grave/aneurisma da aorta ascendente (nas idades mais avançadas). A decisão de substituir cirurgicamente a válvula aórtica nas crianças deve ser individualizada e depende do tamanho da raiz da aorta, da idade/tamanho da criança, da taxa de progressão da dilatação nos ecocardiogramas seriados e da função da válvula aórtica^(1, 5).

O prognóstico do SM tem melhorado significativamente, registando-se um aumento significativo na esperança de vida nos últimos anos^(7, 8). O avanço na identificação dos marcadores genéticos, aliado à possibilidade

de medição do tamanho e elasticidade aórtica ecograficamente dão a possibilidade de efectuar o diagnóstico mais precocemente. A terapêutica médica introduzida precocemente e a intervenção cirúrgica na altura adequada, podem melhorar o prognóstico^(1, 7, 9).

Bibliografia

1. Gillinov AM, Zehr KJ, Redmond JM, Gott VL, Deitz HC, Reitz BA et al. Cardiac operations in children with Marfan's Syndrome: Indication and Results. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1140-5.
2. Alpert BS. Tall Stature. *Pediatrics in Review*; 19: 303-5.
3. Deposito F, Cho S, Frias JLL, Sherman J, Wappner RS, Wilson MG. Vigilância médica de crianças com Síndrome de Marfan. *Pediatrics* (ed. Port.) 1996; 4: 636-43.
4. Dervanian P, Macé L, Folliguet TA, Virgilio A, Grinda JM, Fuzellier JF et al. Surgical treatment of aortic root aneurysm related to Marfan Syndrome in early childhood. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 369-73.
5. Devereux RB, Roman MJ. Aortic disease in Marfan's Syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1358-9.
6. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term B-adrenergic blockade in Marfan's Syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330: 1335-41.
7. Adams JN, Trent RJ. Aortic complications of Marfan's Syndrome. *The Lancet* 1998; 352: 1722-3.
8. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ et al. Life expectancy in the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 75: 157-60.
9. Sisk HE, Zahka KG, Pyeritz RE. The Marfan Syndrome in early childhood: analysis of 15 patients diagnosed at less than 4 years of age. *Am J Cardiol* 1993; 52: 353-8.