

Síndrome de Marfan Neonatal: Relato de Caso

Neonatal Marfan Syndrome: a case report

Gabryelle Pinheiro Lobo¹, Regina Célia de Campos Souza Fernandes², Erika Ferreira de Moura Porto³.

¹ Aluna do 6º Ano do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Campos/RJ

² Médica Pediatra, Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Coordenadora de Pesquisa da Faculdade de Medicina de Campos/ RJ

³ Cardiologista da criança e do adolescente, Médica Assistente do Hospital Municipal Ferreira Machado, Hospital Geral de Guarus e UTI Neonatal Nicola Albano.

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Marfan é uma desordem rara, autossômica dominante que afeta o tecido conectivo, acometendo principalmente os sistemas esquelético, ocular e cardiovascular. Mutações no gene da fibrilina (FBN1) localizado no cromossomo 15q21 são responsáveis pelos padrões de defeito observados na Síndrome de Marfan. O diagnóstico é feito de acordo com uma revisão dos critérios diagnósticos conhecida como a nosologia Ghent, por meio de uma avaliação de critérios maiores e menores. **Objetivo:** Relatar um caso de Síndrome de Marfan, forma neonatal. **Métodos:** Análise de prontuário médico, acompanhamento da paciente e revisão da literatura.

Relato de caso: Menor do sexo feminino, com queixa de cansaço às mamadas desde os 3 meses, foi hospitalizada aos 7 meses sendo estabelecido o diagnóstico de Síndrome de Marfan a partir da presença de sopro cardíaco, membros e dedos alongados, flacidez e hiper mobilidade além de achado ecocardiográfico de displasia das válvulas mitral e tricúspide. Submetida a tratamento cirúrgico com boa evolução.

Conclusão: O diagnóstico precoce é imprescindível para uma melhor abordagem terapêutica da Síndrome de Marfan e depende da valorização de sinais e sintomas, concomitante ao conhecimento prévio desta patologia rara.

Palavras- chave: Síndrome de Marfan, Síndrome de Marfan neonatal, prolapso de valva mitral.

ABSTRACT

Introduction: Marfan syndrome is a rare disorder, autosomal dominant that affects connective tissue, involving mostly the skeletal, ocular and cardiovascular tissues. Mutations in the fibrillin gene (FBN1) located on chromosome 15q21 are responsible for the observed patterns of defects in this syndrome. The diagnosis is made according to a review of diagnostic criteria known as the Ghent nosology, through an evaluation of major and minor criteria.

Objective: To report a case of Marfan syndrome, neonatal form.

Methods: Analysis of medical records, monitoring of the patient and review of literature.

Case report: Female infant with report of tachypnea associated to feeding, was hospitalized at seven months when the diagnosis of Marfan syndrome was established based on: heart murmur, lengthened extremities and fingers, limpness, hypermobility and echocardiographic finding of mitral and tricuspid dysplasia. She was submitted to surgical treatment with good evolution.

Conclusion: Early diagnosis is essential for an optimal management of Marfan syndrome, and depends on valuation of signs and symptoms, concomitant with the prior knowledge of this rare condition.

Keywords: Marfan Syndrome, Neonatal Marfan Syndrome, mitral valve prolapse.

Autor para correspondência: Regina Célia de Souza Campos Fernandes, Rua Rafael Danuncio Damiano 277, Campos dos Goytacazes, RJ, CEP 28013035, Brasil; email: reg.fernandes@bol.com.br

INTRODUÇÃO

A síndrome de Marfan é uma doença sistêmica, hereditária, autossômica dominante, que afeta o tecido conectivo, acometendo principalmente os sistemas esquelético, ocular e cardiovascular e não tendo predileção por sexo ou grupos étnicos. Em cerca de 30% dos casos, a ocorrência é esporádica, sem relação familiar^{1,2}.

Mutações no gene da fibrilina (FBN1) localizado no cromossomo 15q21 são responsáveis pelos padrões de alterações observadas na síndrome de Marfan².

O diagnóstico da Síndrome de Marfan é feito de acordo com uma revisão de critérios diagnósticos, que incluem manifestações clínicas e história familiar, sendo reconhecidas as formas neonatal, infantil e clássica^{3,4}.

O presente estudo foi motivado pela importância do diagnóstico precoce da Síndrome de Marfan, objetivando mostrar diferenças entre Marfan clássico e Marfan neonatal, para a melhor e mais rápida abordagem terapêutica da patologia. O relato do caso foi realizado a partir do acompanhamento da paciente durante internação no Hospital Ferreira Machado e através da revisão do seu prontuário e da literatura.

RELATO DE CASO

KNRM, 7 meses, natural de Campos dos Goytacazes, foi atendida em ambulatório de Pediatria por queixa de cansaço às mamadas com piora progressiva. Foi internada com dispnéia e dificuldade de sucção, sendo avaliada pela Cardiologia e diagnosticada como Síndrome de Marfan, forma neonatal.

Ao exame físico: Normoviril, distrófica, hipocorada +/4+, dispnéica, taquipnéica, hidratada, acianótica, anictérica. Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos, bulhas normofonéticas; sopro sistólico 3+/6+ em rebordo esternal esquerdo baixo, irradiando para região axilar esquerda; frequência cardíaca (FC): 140 bpm; pressão arterial: 80X40mmHg. Aparelho respiratório: Murmúrio vesicular presente, sem ruídos adventícios; frequência respiratória: 60 ipm; tiragens intercostal e subcostal graves. Abdomen: flácido, indolor à palpação, fígado palpável a 4,5 cm do rebordo costal direito. Membros superiores e inferiores: sem edema, alongados, principalmente os dedos, apresentando flacidez e hiperflexibilidade (Figura 1).

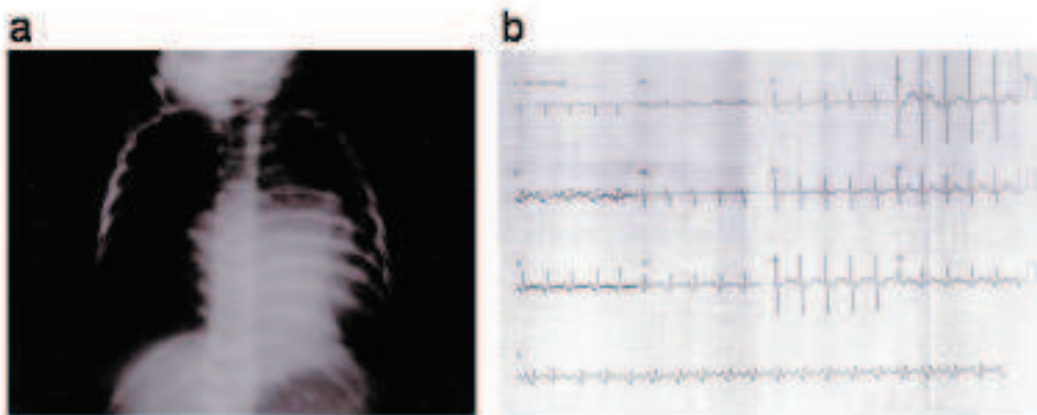


Figura 1. Aspectos do exame físico na Síndrome de Marfan Neonatal. (a) membros alongados; (b) dedos das mãos alongados; (c) dedos dos pés alongados, (d) hiperflexibilidade.

Exames complementares demonstraram: Radiografia de tórax: cardiomegalia importante (Figura 2a); Eletrocardiograma: ritmo sinusal, FC de 150 bpm, sobrecarga atrial direita, ondas S amplas em V3-V4 sugestivas de sobrecarga biventricular (Figura 2b); Ecocardiograma: displasia mitral e tricúspide com prolapso de seus folhetos (Figura 3a), permitindo regurgitação grave de ambas as

valvas (Figura 3b e 3c), função de VE normal, forame oval pérvio com shunt esquerdo-direito.

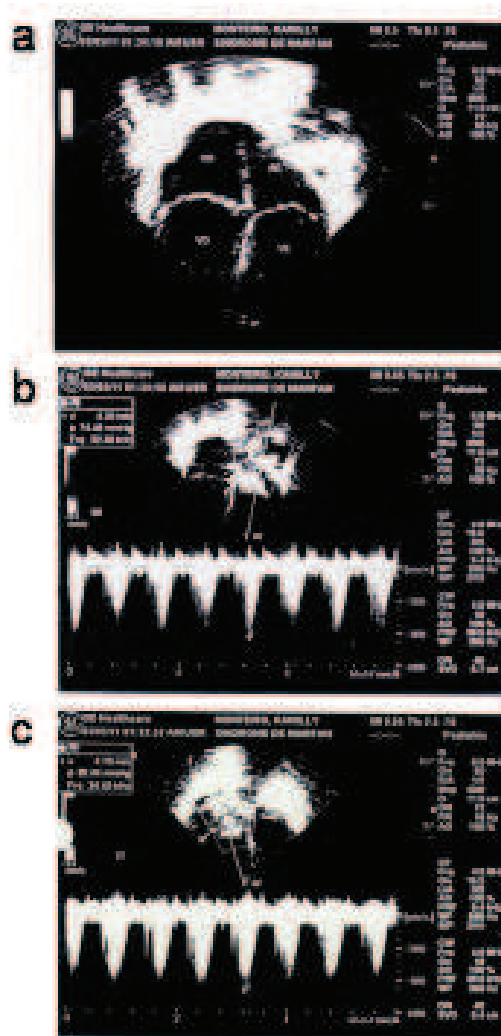
Tratava-se de uma Síndrome de Marfan, tipo neonatal com displasia valvar mitral e tricúspide e quadro grave de insuficiência cardíaca.



Foi medicada com: captopril 1,5mg/kg/dia; furosemda 2mg/kg/dia; espironolactona 1mg/kg/dia; digoxina 10mcg/kg/dia. Evoluiu com manutenção da taquidispnéia, vários episódios de pneumonia por broncoaspiração, insuficiência cardíaca de difícil controle, dificuldade de ganho ponderal e deficiência na sucção, necessitando de aumento progressivo das doses dos fármacos. Também apresentou em diferentes ocasiões, taquicardia supraventricular, revertida com o uso de amiodarona. Indicada correção cirúrgica, esta foi realizada no Hospital de São José do Rio Preto com o seguinte relato cirúrgico: plástica valvar mitral com reimplante de cordoalhas da cúspide posterior, implante de anel de Gregori nº 26 e plástica valvar tricúspide à De Vega, além de sutura de cúspide anterior e posterior à cúspide septal. A operação transcorreu sem intercorrências. A menor permaneceu um mês no referido hospital tendo alta com sucesso do tratamento proposto, em uso de furosemda, captopril, espironolactona e digoxina.

DISCUSSÃO

A síndrome de Marfan, hoje reconhecida como um distúrbio do tecido conjuntivo, é uma doença autossômica dominante, com uma prevalência estimada de 1 em 10.000 a 20.000 indivíduos. Doença hereditária rara que afeta muitas partes do corpo, principalmente os sistemas esquelético, ocular e cardiovascular. Não há predileção por sexo ou etnias. Em 25 a 30% dos pacientes, o distúrbio ocorre sem uma história familiar positiva (como no caso supracitado) e a maioria dos casos graves parece ser devida à mutação esporádica em um gene de um dos pais. Muitos casos familiares podem ter manifestações mais leves (por exemplo, regurgitação mitral é menos frequente) e um melhor prognóstico, sendo de diagnóstico mais difícil na infância³.



A origem da doença se encontra numa mutação no gene da fibrilina (FBN-1), localizado no cromossomo 15q21. A fibrilina, uma glicoproteína, é um dos principais componentes do ligamento suspensor do olho, bem como é um substrato para a elastina na aorta e outros tecidos elásticos². A mutação da fibrilina 1 atrapalha a formação de microfibrilas, resultando em anormalidades desta proteína e, posteriormente, enfraquecendo o tecido conjuntivo. O defeito genético em última instância causa ligação irregular entre a fibrilina e a matriz de tecido conjuntivo.

As manifestações clínicas da síndrome de Marfan se tomam mais evidentes com a idade, sendo baseadas principalmente nos achados físicos. O envolvimento esquelético pode incluir: altura elevada, membros e dedos longos, hiperextensibilidade articular, deformidades da parede torácica e da coluna, retrognatismo e palato ogival.

A paciente do caso em questão possuía alterações esqueléticas, como: grande estatura; membros e dedos dos pés e das mãos alongados; e hiperflexibilidade articular (Figura 1).

Malformações cardiovasculares são associadas à mortalidade na Síndrome de Marfan. Dilatação da raiz aórtica e prolapso da válvula mitral são significativos achados clínicos^{2,5}. Foi a partir das queixas de taquidispnéia e dificuldade de sucção relatadas pela mãe da paciente, que houve a suspeita de doença do aparelho cardiovascular. A radiografia de tórax mostrava cardiomegalia importante reforçando a suspeita (Figura 2). Após a realização do ecocardiograma evidenciou-se a presença de displasia das valvas mitral e tricúspide com prolapso de seus folhetos e regurgitação grave, corroborando a relação entre os sintomas apresentados e a Síndrome de Marfan, forma neonatal.

Síndrome de Marfan Neonatal

Os poucos casos relatados têm sido esporádicos, muitos deles sem relação familiar. Constitui basicamente 14% de todos os casos⁶ e é mais comum em homens.

Na ecocardiografia pré-natal, detecta-se cardiomegalia com insuficiência tricúspide grave. É uma anomalia congênita com características atípicas do Marfan clássico⁷. Deve-se suspeitar quando ao nascer, o bebê apresentar anormalidades esqueléticas (membros longos, com dedos finos, hipotonia, tórax anormal, contraturas em flexão, luxação articular, palato ogival)³ e características notáveis como pele solta, envelhecida e facies característica com micrognatia⁶. Na paciente foi observada ao nascimento, apenas hipotonia de membros inferiores.

As anomalias cardiovasculares diferem um pouco das observadas nos pacientes mais velhos. Anomalias cardíacas multivalvares são as patologias mais frequentes. Nos neonatos há significativa regurgitação mitral, tricúspide e pulmonar e tendência à insuficiência cardíaca. Problemas cardiovasculares são reponsáveis por pelo menos 80% das mortes^{6,7}. Insuficiência cardíaca congestiva com regurgitação mitral e tricúspide, é o principal motivo de morte na Síndrome de Marfan neonatal no primeiro ano de vida^{6,7}.

Uma mutação diferente no gene FBN1 causa a forma neonatal severa. As mutações tendem a se concentrar em uma região central do gene FBN-1 codificada pelos éxons 24-32⁸. A sobrevida de um paciente com Síndrome de Marfan Neonatal é de

2 anos em razão da gravidade dos problemas cardiovasculares, tendo maior morbidade e mortalidade do que a Síndrome de Marfan Clássica⁷.

O caso acima relatado corresponde a esta condição. Logo nos primeiros meses de vida (3 meses) a paciente já apresentava sinais e sintomas relacionados ao aparelho cardiovascular e na investigação detectou-se uma cardiomegalia importante, displasia mitral e tricúspide com grande regurgitação de ambas as valvas, mostrando-se tratar de uma forma mais grave de apresentação clínica, uma vez que os sinais de insuficiência cardíaca apareceram de forma precoce. A paciente apresentava também, alterações esqueléticas compatíveis com a síndrome, já citadas anteriormente. O prognóstico é muito reservado, tratando-se de um dos subtipos mais raros e de difícil diagnóstico.

Marfan infantil

O aparecimento das manifestações clínicas extracardíacas varia com a idade³. A maioria apresenta dilatação assintomática da aorta. Os tipos de comprometimento cardiovascular mais comuns são prolapso da válvula mitral, dilatação aórtica e regurgitação mitral. Também são frequentes atraso e distúrbios de aprendizagem³.

Marfan clássico

Essa é a forma mais comum e mais conhecida, ocorre em crianças, adolescentes e adultos³. Os critérios diagnósticos (nosologia de Ghent) compreendem o histórico familiar e o comprometimento dos diversos órgãos e sistemas². As anormalidades esqueléticas são as mais frequentes e de detecção levantando à suspeita da doença. São progressivas com a idade e completam-se na adolescência³. A maioria dos afetados apresenta aracnodactilia, escoliose, hiper mobilidade articular e palato arqueado. A avaliação clínica pode ser completada com estudos radiográficos, principalmente radiografia pélvica para caracterização da protrusão acetabular³.

As lesões cardiovasculares determinam o prognóstico da síndrome. Sua incidência depende da idade: 40-80% em crianças e 80-100% em adultos. A expansão inicialmente compromete os seios de Valsalva, a aorta ascendente e leva à dilatação progressiva da raiz aorta e insuficiência valvar. O prognóstico, nestes casos, é ruim devido ao caráter evolutivo da dilatação, com risco de dissecação e ruptura da aorta a qual constitui a principal causa de morte³. Há também comprometimento da válvula mitral, porém com menor gravidade do que na forma neonatal. Os eventos cardiovasculares são diagnosticados rotineiramente pelo ecocardiograma transtorácico ou transesofágico³.

Eventos oculares são comuns (70%) e progressivos. Há um aumento do risco de glaucoma, catarata e descolamento de retina, mesmo na ausência de subluxação do cristalino^{3,8}. Deve ser feita avaliação de pele e tegumento em busca de estrias atroficas não relacionadas com mudanças bruscas de peso ou gravidez⁴.

Atenção deve ser dada ao aparecimento de ectasia dural, uma dilatação da membrana que envolve a medula espinhal mais comum na região lombossacra, que pode causar erosão

vertebral e meningocele anterior, acarretando cefaléia e hipotensão intracraniana.

Não há nenhum teste laboratorial específico para diagnóstico da Síndrome de Marfan. Somente nas famílias onde existem vários membros afetados pode ser feita a análise de ligação para identificar prováveis portadores do gene FBN1².

O diagnóstico é feito a partir da observação do paciente que deve preencher os critérios diagnósticos revisados, conhecidos

como a nosologia de Ghent (Tabela 1).

Para o diagnóstico, paciente com um histórico familiar da doença tem que ter o comprometimento específico de pelo menos dois dos sistemas do corpo conhecidos por serem afetados. Para um paciente sem histórico familiar da doença, pelo menos três sistemas do corpo devem estar comprometidos. Além disso, dois dos sistemas devem mostrar sinais claros de que são específicos para a síndrome de Marfan.

Tabela 1. Critérios maiores e menores para o diagnóstico de Síndrome de Marfan *

Critérios Maiores

Dilatação de Aorta

Dissecção de aorta

Luxação de cristalino

História Familiar da Síndrome

Pelo menos quatro problemas esqueléticos, tais como pés planos e escoliose

Ectasia dural

Critérios Menores

Miopia

Estrias sem explicações

Frouxidão articular

* Adaptada de SHI-MIN, 2010

A paciente do caso em questão, não possuía uma história familiar positiva, porém possuía alterações cardíacas como insuficiência e prolapso de valvas mitral e tricúspide além de alterações esqueléticas, a saber, frouxidão articular e hiperflexibilidade de membros. É importante ressaltar que dilemas diagnósticos podem ocorrer devido à considerável variabilidade inter e intrafamiliar da Síndrome de Marfan¹⁰.

Os critérios nosológicos de Ghent não se aplicam à forma neonatal já que muitas das alterações descritas nos critérios só aparecerão com a idade. Além disso, a principal alteração cardiovascular da forma neonatal é a doença multivalvar e não as alterações da aorta características da forma clássica e consideradas como critério diagnóstico maior¹⁰.

Como a síndrome de Marfan neonatal é uma forma rara, para que seu diagnóstico seja feito é necessário que o pediatra tenha conhecimento prévio e no momento da sala de parto consiga valorizar alterações características como, hiperflexibilidade, aracnodactilia, deformidade torácica, palato em ogiva e principalmente contraturas articulares, pele solta e fácies com micrognatia⁶, uma vez que ela possui alta probabilidade de causar morte logo no início da vida⁶.

Os principais diagnósticos diferenciais da Síndrome de Marfan incluem as doenças que apresentam a manifestação ocular mais notável desta síndrome, a subluxação do cristalino, são elas: síndrome de Weill-Marchesani e homocistinúria. O principal

diagnóstico diferencial da Síndrome de Marfan Neonatal (SMN) deve ser feito com a aracnodactilia contratural congênita (ACC), ambas apresentam anormalidades cardiovasculares severas que levam à morte precoce⁸.

A mortalidade precoce da síndrome resulta primariamente de complicações associadas à dilatação da aorta¹⁰. Logo, o tratamento clínico com beta-bloqueadores deve ser adotado, uma vez que tem por objetivo a prevenção da dilatação da artéria, reduzindo o risco de dissecção³. É usado principalmente em pacientes assintomáticos com diâmetro da aorta de 5 cm⁵. Em caso de contraindicações ou falta de resposta a betabloqueadores, têm sido usados os inibidores da angiotensina e antagonistas do canal de cálcio.

Nos casos de insuficiência cardíaca congestiva por doença valvar são usadas as drogas clássicas utilizadas nessa patologia. No caso da paciente supracitada, foi utilizado um inibidor da enzima conversora de angiotensina e a furosemida devido à detecção de insuficiência cardíaca congestiva, porém como não houve melhora, foi iniciada a digoxina para evitar o agravamento do quadro. Após o tratamento medicamentoso a mesma foi encaminhada para correção cirúrgica das patologias apresentadas.

Na insuficiência mitral, uma situação frequente em crianças, deve-se optar por um reparo da valva, como no presente caso.

Em caso de envolvimento da aorta, insuficiência ou dilatação, com disfunção ventricular esquerda, dissecção ou ruptura,

é realizada a substituição da valva aórtica e aorta ascendente com reimplante de tubo valvular e artérias coronárias. A indicação para a cirurgia em dilatação da aorta é realizada em crianças e adolescentes, quando o diâmetro da raiz aórtica é maior do que o dobro do normal para idade e superfície corpórea, e em caso de progressão rápida (maior que 1 cm por ano) da dilatação. Dilatação da aorta é a indicação mais comum para a cirurgia em crianças, seguida por regurgitação mitral. A dissecação é incomum e requer uma monitorização cuidadosa, especialmente em pessoas mais jovens, como uma segunda operação pode ser necessária após 10 anos³. É fundamental ressaltar que no presente caso, o êxito do tratamento se deu graças ao conhecimento prévio desta patologia, a qual pôde ser diagnosticada e tratada rapidamente, com ótimo resultado.

O aconselhamento genético deve ser feito dada a alta taxa de recorrência e existência de novos casos em outros membros da família. Cada filho de um indivíduo afetado tem 50% de chance de herdar a síndrome de Marfan³.

Institui-se avaliação anual ortopédica, cardiovascular e ocular para detectar a presença de lesões e seu tratamento imediato. Deve ser realizado o acompanhamento do crescimento infantil e dos parâmetros de desenvolvimento³.

A avaliação cardiológica deve ser clínica e ecocardiográfica e a sua frequência dependerá da existência de lesões e sua gravidade com recomendações específicas para a atividade física de acordo com o grau de acometimento cardíaco⁸.

Profilaxia para endocardite infecciosa deverá ser recomendada quando houver comprometimento valvar após a substituição da raiz da aorta ou se houver prótese valvar⁸.

Deve-se recomendar fisioterapia para melhorar o

tônus muscular e atividade física não traumáticas de acordo com o desenvolvimento cardíaco. Além disso, deve-se pesquisar deficiência de aprendizagem, deficiência visual e retardo motor.

Em pacientes com achados incompletos e que não preenchem todos os critérios para a doença, sugere-se reavaliação anual⁸.

A progressão do risco cardiovascular é maior em crianças com diagnóstico feito antes dos 10 anos de idade e em casos esporádicos⁸. Em mulheres com Marfan esporádica, o comprometimento cardiovascular ocorre mais cedo e possui maior risco de complicações e morte no fim da segunda década de vida. Há agora uma maior expectativa de vida com os benefícios da cirurgia, uma maior frequência de casos leves detectados pelo uso precoce de métodos de diagnóstico e o uso de betabloqueadores⁸.

O prognóstico dessa forma tão grave da doença no período neonatal é muito reservado com relatos de mortalidade de até 80% nos primeiros anos de vida. No caso clínico apresentado o diagnóstico precoce em conjunto com o sucesso cirúrgico promoveram uma importante melhora clínica da paciente e de sua expectativa de vida.

CONCLUSÃO

A Síndrome de Marfan é uma patologia com muitos agravos à saúde, ficando claro através do caso acima mencionado da forma neonatal, a importância do conhecimento prévio dessa doença, para que ocorra a suspeita clínica e intervenção precoce modificando assim o prognóstico. Faz-se também necessário um seguimento clínico cuidadoso para prevenir ou antecipar o diagnóstico de complicações associadas à doença.

REFERÊNCIAS

1. Lopez VMO, Peres ABA, Moisés VA, Gomes L, Pedreira PS, Silva CC, Filho OC, Carvalho ACC. Avaliação clínico-cardiológica e ecocardiográfica sequencial, em crianças portadoras da síndrome de Marfan. **Arq Bras Cardiol** 2005; 85 (5) : 314- 318.
2. Smith. **Padrões Reconhecíveis de Malformações Congênitas** 5ª Ed. São Paulo: Jones, 1998. Cap 1. Distúrbios do tecido conjuntivo, síndrome de marfan. p.472-475.
3. Olivap P, Moreno R, Toledo I, Montecinos A, Molina J. Síndrome de Marcam. **Rev. Méd. Chile** 2006;134 (11): 1455- 1464.
4. Yuan S, Jing H. Marfan's syndrome: an overview. **São Paulo Med J** 2010 ;128 (6): 360-366.
5. Fernandes F, Henrique O, Kawano NC, Ramires FJA. Análise retrospectiva de 49 pacientes de síndrome de Marfan. **Revista Brasileira de Cardiologia** 2000;2(3): Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=89. Acesso em: 31 de janeiro de 2012.
6. Femitha P, Sukanya G, Sriram P, Vishnu BB, Ramachandra RR. Neonatal Marfan syndrome-A case report. **Curr Pediatric Rev** 2010;14 (2):143-144.
7. Hsien-Yu S, Wan-Shiung L, Te-Jen C. Neonatal Marfan Syndrome -A Case Report. **Acta Cardiol Sin** 2004; 20:171-175.
8. Sallum JMF, Chen J, Peres ABA. Anomalias oculares e características genéticas na síndrome de Marfan. **Arq Bras Oftalmol** 2002; 65 (6): 623-628.
9. Torres GV, Satelo OG. Síndrome de Marcam. **Rev costarric cardiol** 2005; 7 (3): 31-34.
10. Barreto MM, Bressane CR, Menguer KR, Silveira MS, Alberti ZT, Maldote V. **Síndrome de Marfan**. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Porto alegre, Nov, 2002.
11. Amaral VTF, Carvalho RS, Granzotti AJ, Vieira HL, Pina Neto M.J, NUNESAM. Insuficiência Cardíaca Neonatal e Síndrome de Marcam. **Arq Bras Cardiol** 1996 ; 67 (5):355-357.