

De Abraham Lincoln a Michael Phelps: A Propósito de um Caso de Dor Torácica...

From Abraham Lincoln to Michael Phelps: Concerning a Chest Pain Case...

Maria Lobo Antunes, Rita Miranda, Carla Noronha, José Lomelino Araújo, José Pimenta da Graça

Resumo

A síndrome de Marfan (SM) é uma doença genética, maioritariamente de transmissão autossómica dominante, que afecta o tecido conjuntivo. A mutação no gene da fibrilina-1 ocorre em 90% dos casos. A dilatação/dissecção aórtica e sub/luxação do cristalino são manifestações cardinais da SM. Apresentamos o caso de uma mulher, de 35 anos, avaliada em consulta de Medicina por quadro recorrente de desconforto retroesternal intenso, tipo aperto, episódico, com irradiação para o epigastro, que agravava com a tosse e decúbito, aliviava com anti-inflamatórios não-esteróides e anteflexão do tronco. Recorreu previamente ao serviço de urgência admitindo-se quadro de dispepsia, dada a normalidade do electrocardiograma, biomarcadores cardíacos, radiografia torácica e ecocardiograma transtóraco (realizado por rotina 4 meses antes). Tinha história pessoal de luxação bilateral dos cristalinos. Por suspeita de miopericardite foi solicitado ecocardiograma transtorácico urgente que revelou dissecção aguda da aorta tipo A e insuficiência aórtica aguda grave. Foi de imediato transferida para a Urgência de Cirurgia Cardiorádica de um hospital central e submetida a cirurgia de Bentall. A SM tem um envolvimento sistémico, afecta com frequência a aorta e válvulas cardíacas, o aparelho osteoarticular, ocular e respiratório. A grande variabilidade fenotípica dificulta o seu reconhecimento precoce.

Palavras chave: Aneurisma Aórtico; Aneurisma Dissecante; Síndrome de Marfan; Subluxação do Cristalino

Introdução

História e epidemiologia

A síndrome de Marfan (SM) é uma doença genética, na grande maioria dos casos, de transmissão autossómica dominante, associada em 90% dos casos a mutação do gene da fibrilina-1 (FBN1), localizado no cromossoma 15q21.1.¹ A fibrilina é uma glicoproteína fundamental na estrutura das microfibrilas que constituem as fibras elásticas do tecido conjuntivo.

A SM tem uma incidência razoável na população, um em cada 3000-5000 indivíduos.¹ Em 49% dos casos identifica-se uma história familiar.¹

Em 1896, o pediatra francês, Antonin Marfan descreveu o caso de uma criança de 5 anos que apresentava membros desproporcionalmente compridos.² Posteriormente, outras alterações foram descritas, nomeadamente aracnodactilia, cardiovasculares e a luxação do cristalino.^{2,3}

Abstract

The Marfan syndrome (MS) is a genetic disorder, mostly autosomal dominant, affecting the connective tissue. The mutations in the fibrillin-1 gene occur in 90% of cases. Aortic dissection/dilation and lens luxation are cardinal manifestations of MS. We present the case of a 35-year-old woman, assessed in an Internal Medicine clinic for an oppressive, recurrent and intense retrosternal discomfort, episodic, radiating to the epigastrium, worsening with cough and supine position, relieved by non-steroidal anti-inflammatory drugs and anteflexion, interpreted as dyspepsia given the normality of electrocardiography, cardiac biomarkers, chest radiogram and transthoracic echocardiogram (routinely performed 4 months earlier). She had a personal history of bilateral lens luxation. Under the suspicion of myopericarditis, an urgent transthoracic echocardiogram was requested which revealed acute type A aortic dissection and severe aortic regurgitation. She was immediately transferred to the Cardiothoracic Surgery department of a Central Hospital and underwent a Bentall procedure. MS has a systemic involvement, often affecting the aorta and heart valves, osteoarticular, ocular and respiratory tract. The wide phenotypic variability often impairs early recognition.

Keywords: Aneurysm, Dissecting; Aortic Aneurysm; Lens Subluxation; Marfan Syndrome

Genética, manifestações clínicas e critérios de diagnóstico

Desde a primeira descrição da mutação do gene da FBN1 em 1991, mais 600 mutações foram descritas associadas ao SM, afectando sobretudo as regiões desta proteína ricas em cisteína o que por sua vez altera o seu enrolamento.^{1,2} Contudo, a fisiopatologia desta síndrome ainda não está completamente esclarecida. Em 10% dos casos, a mutação responsável pela SM afecta os genes do receptor 1 e 2 do TGF- β ; interferências nesta via de sinalização poderão também estar relacionadas com a fisiopatologia da SM.¹

Quanto a Portugal, existe um estudo publicado em 2011 na Revista Portuguesa de Cardiologia, (Labreiro A et al⁴) que caracteriza genotipicamente uma população de 30 doentes provenientes de 14 famílias com síndrome de Marfan, identificando 10 novas mutações, contribuindo assim para a ampliação do espectro de variantes do gene da FBN1 associadas à SM.

Departamento de Medicina, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

A variabilidade fenotípica da SM é considerável. As suas manifestações clínicas tornam-se mais evidentes com a idade. O sintoma mais frequente é a miopia e 60% dos casos apresentam sub/luxação do cristalino.⁵ As manifestações cardiovasculares (dilatação da raiz da aorta e o prolapso da válvula mitral, nas crianças a coarctação da aorta, defeitos no septo interauricular) e outras malformações cardíacas podem colocar o doente em risco de vida.^{1,5} O aparelho osteoarticular nomeadamente o tórax (*pectum excavatum* ou *carinatum*), o crescimento exagerado dos ossos longos, a aracnodactilia, cifoescoliose e hiperelasticidade articular são achados frequentes. O pneumotórax espontâneo e a ectasia da dura podem igualmente ocorrer nestes doentes.^{1,2,5}

Os primeiros critérios de diagnóstico da SM ou critérios nosológicos de Ghent foram propostos em 1996 e baseavam-se no reconhecimento de critérios *major* (exemplo: dilatação da raiz da aorta, luxação do cristalino, história familiar, ectasia da dura e manifestações osteoarticulares típicas) e *minor* (ex: miopia).^{1,5} Com o tempo estes critérios provaram ser insuficientes e não aplicáveis a crianças, pelo que em 2010 foram revistos. A Fig. 1 apresenta estes critérios de forma simplificada.

O *score* sistémico é definido por um conjunto de manifestações sistémicas encontradas em doentes com a SM, Tabela 1.

Tabela 1: Score sistémico.¹

Manifestações sistémicas	Score
Sinal do punho e do polegar	3
<i>Pectus carinatum</i>	2
<i>Pectus excavatum</i> ou assimetria torácica	1
Retropé varo (<i>Hindfoot deformity</i>)	2
Pé plano	1
Pneumotórax	2
Ectasia da dura	2
<i>Protusio acetabuli</i>	2
Razão Membros superiores/ Membros inferiores diminuída e Envergadura/Altura diminuída na ausência de escoliose	1
Escoliose ou Cifose	1
Extensão limitada dos cotovelos	1
Características faciais 3 de 5 (dolicocefalia; enoftalmia; desvio para baixo das fissuras palpebrais; hipoplasia malar; retrognatia)	1
Miopia > 3 dioptrias	1
Prolapso da válvula mitral	1

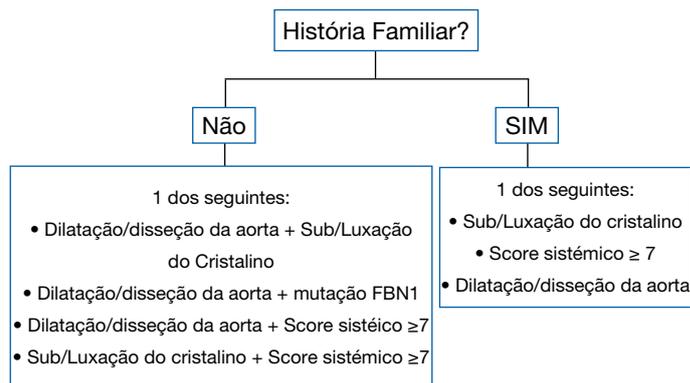


Figura 1: Critérios de Ghent, revistos em 2010, para o diagnóstico da Síndrome de Marfan.¹

Caso Clínico

Mulher, 35 anos de idade, enfermeira de profissão, com um filho, divorciada, natural de Lisboa. Foi avaliada em consulta externa de Medicina Interna para esclarecimento de um quadro recorrente de desconforto retroesternal intenso (9/10), episódico, com 10 dias de evolução, tipo aperto, com irradiação para o epigastro, que agravava com o decúbito e a tosse, aliviava com AINE e a anteflexão do tronco. Já tinha recorrido previamente ao serviço de urgência por duas vezes com queixas de desconforto torácico retroesternal tipo peso, sem irradiação, sem características pleuríticas, tendo sido admitido um quadro de dispepsia, dada a normalidade do ECG, biomarcadores cardíacos, radiografia torácica e ecocardiograma transtóraco realizado 4 meses antes, sem evidência de dilatação aneurismática da aorta. Tinha história pessoal de luxação bilateral dos cristalinos aos 3 anos, submetida a intervenção cirúrgica aos 18 e 20 anos (mas com miopia consequente), microlitíase renal e implantação anómala da uretra. Quanto aos antecedentes familiares, não tinha irmãos, a mãe faleceu com neoplasia do ovário aos 62 anos e o pai e tios tinham história de cardiopatia isquémica em idade jovem (< 50 anos), desconhecia doenças de carácter familiar. Da medicação habitual, salientava-se apenas a toma de contraceptivo oral. Ao exame objectivo, salientava-se febre com temperatura timpânica de 37,8°C, palidez cutâneo-mucosa, hábito leptossómico, caracterizado pelo aspecto magro com membros compridos (altura de 1,75 m, peso de 58 kg correspondendo a um IMC = 18,9 kg/m², uma envergadura de 1,86m com uma razão envergadura/altura > 1,05) e aracnodactilia. Estava normotensa, sem anisofigmia, taquicardia com frequência cardíaca de 102 bpm (Fig. 2).



Figura 2: Aracnodactilia e hábito leptossómico



Figura 3: Electrocardiograma: ritmo sinusal, mas com discreto supradesnivelamento ST =1mm em DII, DIII e aVF, de concavidade superior

A auscultação cardíaca com tons hiperfonéticos, sem sopros e não era igualmente evidente assimetria de pulsos ou sopros vasculares. Na avaliação laboratorial, destacava-se uma anemia normocítica normocrômica ligeira (Hemoglobina 10,5 g/dL), uma discreta elevação dos parâmetros de inflamação (PCR 4,33 mg/dL, sem leucocitose), e doseamento de troponina-I < 0,16 mcg/L. O electrocardiograma revelava ritmo sinusal, mas com discreto supradesnivelamento de ST =1 mm em DII, DIII e aVF, de concavidade superior (Fig. 3). A radiografia de tórax postero-anterior revelava um índice cardiocardiotorácico normal, sem alterações pleuro-parenquimatosas, mas com notória escoliose dorsal (Fig. 4). Pela forte suspeita de miopericardite, foi solicitado um ecocardiograma transtorácico urgente na consulta que revelou dissecção aguda da aorta tipo A e insuficiência aórtica aguda grave (Fig. 5). Realizou ainda uma angio-TC toraco-abdomino-pélvica que confirmou uma dissecção aórtica desde a raiz da aorta torácica até à aorta abdominal ao nível da emergência das artérias renais (Fig.s 5a e 5b). A doente foi de imediato transferida para a Urgência de Cirurgia Cardiotorácica de um hospital central onde foi submetida a intervenção cirúrgica de Bentall (substituição da raiz da aorta, incluindo a válvula aórtica, e da aorta ascendente por prótese). Encontra-se neste momento assintomática, tendo retomando a actividade laboral, sob beta-bloqueante e hipocoagulação oral. Realizou entretanto estudo genético que confirma a existência de mutação c.4427A>G (p.Tyr1476 Cys) no gene FBN1.



Figura 4: Radiografia de tórax normal

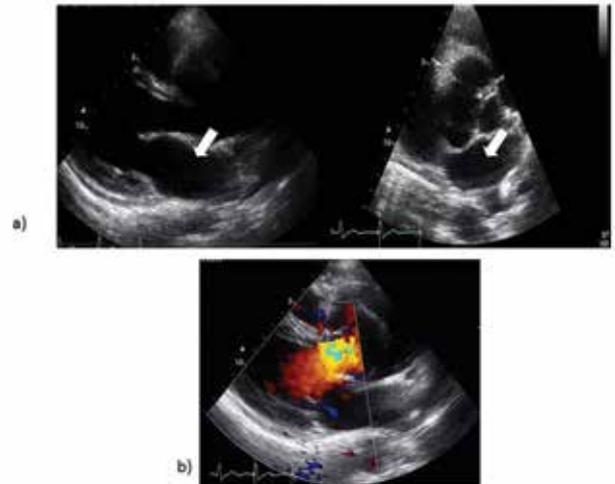


Figura 5: Ecocardiograma transtorácico - dissecção aguda da aorta tipo A (5a) e insuficiência aórtica aguda grave (5b)

Discussão

Uma anamnese mais acurada (apurando a história prévia de subluxação dos cristalinos e história familiar de doença cardíaca precoce) e alguns dados de exame físico (aracnodactilia, hábito leptossómico) facilitaram o enquadramento clínico na SM. Neste caso, o diagnóstico de SMfoi estabelecido com base no antecedente pessoal de luxação dos cristalinos e actual quadro de dissecção da aorta, dada a ausência de história familiar. O estudo genético permitiu confirmar o diagnóstico. A dissecção da aorta faz parte do diagnóstico diferencial da dor torácica aguda. Esta forma de apresentação não é rara em doentes jovens com SM, ou por vezes sob a forma de síndrome coronária aguda.⁶ Este caso clínico é particular pelo diagnóstico tardio, ao final de 10 dias, provavelmente por ausência de características típicas como a anisofigmia, sopros vasculares, assimetria de pulsos ou alargamento mediastínico; Igualmente, este diagnóstico foi estabelecido, no presente caso, em Consulta Externa ao contrário do contexto urgente habitual. Na SM, a prevenção da dissecção da aorta é, aliás, uma das principais preocupações. Um estudo de cohort de

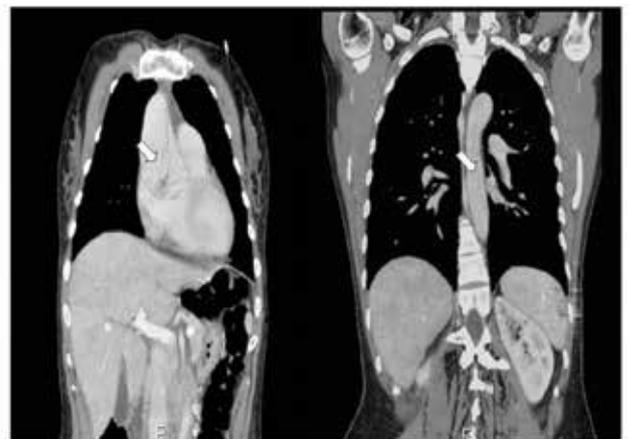


Figura 6: TC toraco-abdomino-pélvica- dissecção aórtica desde a raiz da aorta torácica até à aorta abdominal ao nível da emergência das artérias renais



Figura 7: À esquerda, Michael Phelps e à direita Abraham Lincoln

2012, Jondeau G et al, publicado na *Circulation*,⁷ concluiu que o risco de morte súbita ou dissecação da aorta nos doentes com SM era baixo para valores de diâmetro aórtico situados entre os 45-49 mm, estabelecendo os 50 mm como meta para a intervenção cirúrgica profiláctica, embora esta intervenção não pareça prevenir futura dissecação da aorta.⁸ As *guidelines* de 2010 da ACC/AHA/AATS para a doença aórtica estabelecem que os doentes com SM devem ter um ecocardiograma transtorácico à data do diagnóstico e um segundo aos 6 meses para estimar a velocidade de aumento do diâmetro aórtico ao longo de tempo; um rápido crescimento requer uma vigilância mais apertada.¹ Alguns estudos têm procurado marcadores extra-cardíacos preditores de dissecação da aorta. Resultados positivos foram encontrados relativamente à presença de estrias cutâneas, níveis séricos de TGF- β e da metaloproteinase MMP-310. A terapêutica com beta-bloqueantes é recomendada na SM por reduzir a velocidade de dilatação aórtica e manter frequências cardíacas abaixo dos cem batimentos por minuto; em caso de intolerância, os ARA/IECA ou ainda os bloqueadores de canais de cálcio, preferencialmente o verapamil estão recomendados.¹ A cirurgia de Bentall apresenta resultados positivos a curto e longo prazo em termos de durabilidade e risco cirúrgico, e parece estar associada a uma baixa taxa de re-intervenção.¹⁰

Conclusão

A grande variabilidade fenotípica da SM dificulta o seu reconhecimento precoce; a comprová-lo está a diferença fenotípica de algumas celebridades que constituem famosos ícones representativos desta doença, tais como o estadista americano Abraham Lincoln e o medalhado nadador olímpico Michael Phelps (Fig. 7). O seu reconhecimento pode prevenir a ocorrência de graves complicações, tais como a dissecação aórtica. A presença de dor torácica num doente jovem com um hábito dito “marfanóide”, deverá levar-nos a considerar esta hipótese. ■

Proteção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

Correspondência: marialobo628@gmail.com

Recebido: 06.11.2015

Aceite: 14.09.2015

Bibliografia

1. Up to date. Marfan syndrome. Consultado a 13 de outubro 2014.
2. Marfan Syndrome, Prashanth Inna, MBBS, MS, DNB Consultant in Pediatric Orthopedic Surgery, Manipal Hospitals of Bangalore, India. (Acesso em 18 de outubro 2014, em: <http://emedicine.medscape.com/1258926-overview>).
3. Harris CG, Croce B, Tian DH. Marfan syndrome. *Ann Cardiothorac Surg* 2014 Jul;3:437.
4. Lebreiro A, Martins E, Cruz C, Almeida J, Pimenta S, Bernardes M, et al. Caracterização genotípica de uma população de doentes portugueses com síndrome de Marfan. *Rev Port Cardiol* 2011; 30:649-54.
5. Yuan SM, Jing H. Marfan syndrome: an overview. *Sao Paulo Med J* 2010 Dec;128:360-6.
6. Phowthongkum P. Acute aortic dissection mimics acute inferoposterior wall myocardial infarction in a Marfan syndrome patient. *BMJ Case Rep* 2010;pii: bcr08.2009.2155.
7. Jondeau G, Detaint D, Tubach et al. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. *Circulation* 2012;125:226-32.
8. Shimizu H, Kasahara H, Nemoto A et al. Can early aortic root surgery prevent further aortic dissection in Marfan syndrome?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14:171-5.
9. Agg B, Benke K, Szilveszter B, Pólos M, Daróczy L, Odler B, et al. et al. Possible extracardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:47.
10. Varrica A, Satriano A, de Vincentiis C, Biondi A, Trimarchi S, Ranucci M, et al. et al. Bentall operation in 375 patients: long-term results and predictors of death. *J Heart Valve Dis* 2014; 23:127-34.