

Síndrome de Marfan, Cardiomiopatia Hipertrófica e QT Longo, uma Associação Rara como Causa de Morte Súbita

Marfan Syndrome, Hypertrophic Cardiomyopathy And Long QT A Rare Association Causing Sudden Death

Diana Carvalho,¹ Simão Carvalho,¹ Adriana Pacheco,¹ Carlos Costa,¹ Pedro Carvalho,² Raquel Ferreira,¹ Ana Briosas¹

Serviço de Cardiologia – Centro Hospitalar Baixo Vouga,¹ Aveiro – Portugal

Serviço de Cardiologia – Centro Hospitalar Tâmega e Sousa,² Penafiel – Portugal

Introdução

A síndrome de Marfan (SM) é uma doença sistêmica do tecido conjuntivo com transmissão autossômica dominante, geralmente associada a uma mutação no gene da fibrilina 1 (FBN1). A prevalência estimada é de 6,5/100.000. De acordo com os critérios revisados de Ghent, a mutação no gene FBN1, a ectopia do cristalino e a dilatação da raiz da aorta são os fatores-chave para o diagnóstico de SM.^{1,2} A esperança de vida é essencialmente determinada pelas complicações cardiovasculares, particularmente a aortopatia.

Relato de Caso

Os autores descrevem o caso de uma mulher de 31 anos, com forte história familiar de morte súbita inexplicável (pai e três irmãos morreram entre os 20-30 anos). Foi internada após reanimação de parada cardíaca súbita em ritmo de fibrilação ventricular em outubro de 2018. O eletrocardiograma de admissão mostrou ritmo sinusal, ondas T negativas na parede inferior e intervalo QT corrigido prolongado de 497 msec (Figura 1A). Na monitorização eletrocardiográfica, a paciente apresentava frequentes contrações ventriculares prematuras e períodos de bigeminismo ventricular (Figura 1B). A gasometria e os exames de sangue na admissão não apresentaram alterações significativas. O ecocardiograma transtorácico mostrou ventrículo esquerdo com dimensões normais e hipertrofia assimétrica do septo interventricular (espessura máxima de 17 mm no septo anterior), sem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo e sem alterações de motilidade regional. A função sistólica biventricular estava preservada; havia evidência de prolapso da valva mitral (PVM) levando a regurgitação mitral moderada; o átrio esquerdo estava moderadamente dilatado; raiz aórtica e aorta ascendente apresentavam dimensões normais e ausência de retalho

intimal (Figuras 1C, D e E). A angiografia coronária excluiu doença coronária obstrutiva. A paciente foi extubada sem déficits neurológicos significativos e internado no Serviço de Cardiologia.

Fenotipicamente, a paciente era esbelta, com membros longos, aracnodactilia e deformidade em forma de V no palato. Ela também apresentava aumento da elasticidade articular, sinal positivo no punho e polegar, assimetria torácica, enftalmia, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, retrognatia e estrias cutâneas. O exame oftalmológico mostrou miopia e subluxação do cristalino (escore sistêmico de 9 pontos para Síndrome de Marfan).

A ressonância magnética (RM) cardíaca mostrou hipertrofia assimétrica do septo e da parede anterior médio-apical e adelgaçamento da parede pósterio-lateral. A RM também apresentou realce tardio miocárdico localizado na parede média inferior inferoseptal e basal e realce tardio mais heterogêneo no septo médio (Figuras 1F, G e H). A aorta apresentava ectasia dos seios de Valsalva (36 mm; escore Z 1,92).

O estudo genético foi negativo para cardiomiopatia hipertrófica (CMH) e síndrome do QT longo, mas identificou a variante c.4099T>C (p.Cys1367Arg) em heterozigose do gene FBN1, considerada patogênica. O painel genético da CMH avaliado foi: ACTC1 (NM_005159.4), DES (NM_001927.3), GLA (NM_000169.2), LAMP2 (NM_001122606.1), MYBPC3 (NM_000256.3), MYH7 (NM_000257.2), MYL2 (NM_000432.3), MYL3 (NM_000258.2), PLN (NM_002667.3), PRKAG2 (NM_016203.3), PTPN11 (NM_002834.3), TNNC1 (NM_003280.2), TNNI3 (NM_000363.4), TNNT2 (NM_000364.2), TPM1 (NM_001018005.1), TTR (NM_000371.3) e TCAP (NM_003673.3).

Um cardioversor-desfibrilador implantável subcutâneo (CDI-s) foi implantado para prevenção secundária antes da alta.

Após um período de acompanhamento de dois anos, o paciente desenvolveu insuficiência cardíaca com regurgitação mitral grave devido ao prolapso de ambos os folhetos da valva mitral (predominantemente o folheto anterior). Apresentava fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (65%). Na monitorização eletrocardiográfica de 24 horas, apresentava contrações ventriculares prematuras polimórficas muito frequentes e sintomáticas (23322 em 24 horas), com períodos de taquicardia ventricular não sustentada, que não melhoraram após a introdução de amiodarona. A paciente foi submetida a valvoplastia mitral incluindo ressecção de P2 e implante de anel mitral e neocordas. Após a cirurgia, a carga de arritmia ventricular foi marcadamente reduzida.

Palavras-chave

Arritmias Cardíacas; Cardiomiopatia Hipertrófica; Síndrome de Marfan; Prolapso da Valva Mitral; Morte Súbita Cardíaca

Correspondência: Diana Carvalho •

Centro Hospitalar do Baixo Vouga EPE – Aveiro 3810 – Portugal

E-mail: diana.carvalho.71530@chbv.min-saude.pt

Artigo recebido em 23/07/2023, revisado em 12/01/2024, aceito em 15/02/2024

Editor responsável pela revisão: Mauricio Scanavacca

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230489>

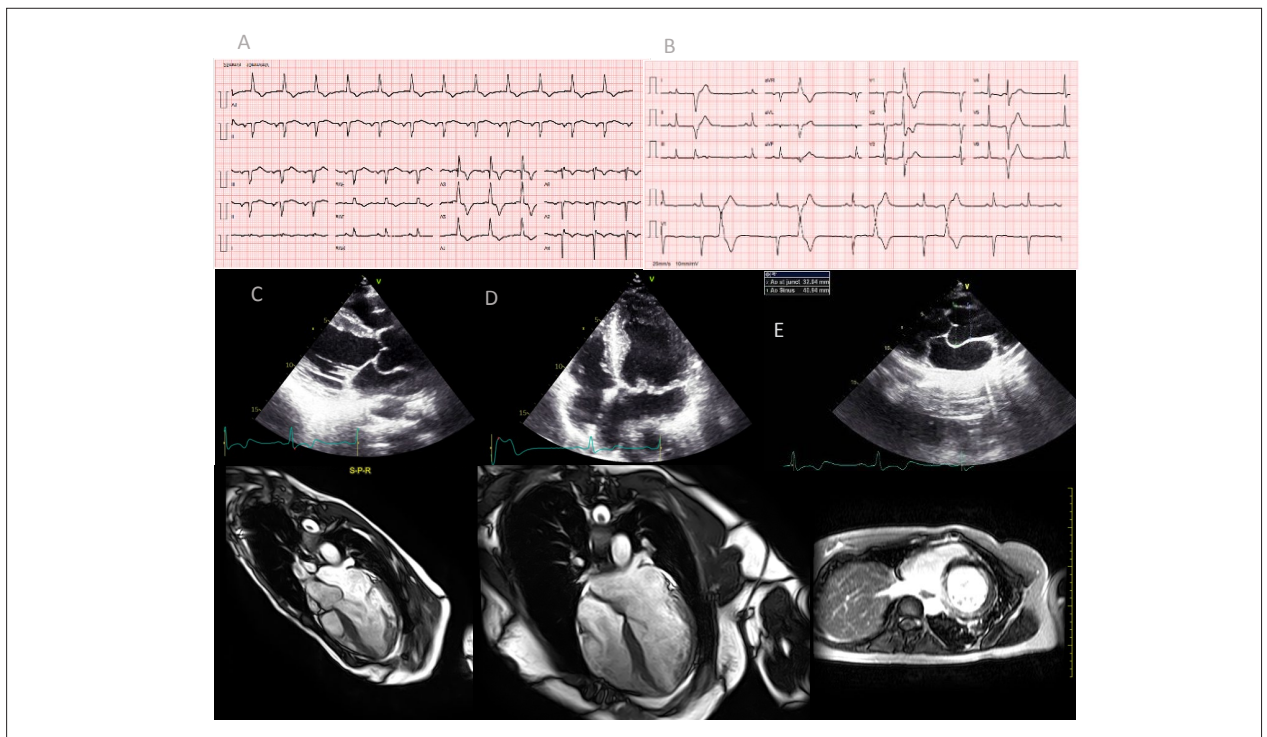


Figura 1 – Eletrocardiograma evidenciando intervalo QT prolongado (A) e bigeminismo ventricular (B). Ecocardiograma demonstrando hipertrofia assimétrica, prolapso mitral e raiz aórtica de dimensões normais (C, D, E). RM com hipertrofia assimétrica (F, G) e realce miocárdico tardio nas paredes inferior e septal (H).

Nenhuma dilatação aórtica adicional ou terapias com CDI-s durante o acompanhamento.

Discussão

Segundo os critérios de Ghent II, a presença de ectopia lentis e a mutação no gene FBN1 sugerem o diagnóstico de SM, considerando história familiar sugestiva. Além disso, a presença de características sistêmicas também corrobora o diagnóstico de SM (pontuação de 8 pontos segundo os critérios de Ghent II).² A dilatação aórtica está presente em cerca de 75,8% dos pacientes com SM.^{3,4} Neste caso, a ausência de dilatação aórtica é um fator de confusão que pode dificultar o diagnóstico.

A ocorrência de fibrilação ventricular, neste caso específico, poderia ser decorrente de diversos fatores apresentados pelo paciente na admissão, especificamente a presença de PVM, prolongamento do intervalo QT e documentação de hipertrofia ventricular assimétrica com carga cicatricial na ressonância magnética.

As arritmias são relativamente comuns na SM, sendo a fibrilação atrial a mais frequente (14,8% dos pacientes).⁵ Alguns estudos sugerem que a ocorrência de morte cardíaca súbita de causa presumivelmente arritmica pode ocorrer em até 4% dos pacientes. Porém, trata-se de séries com número pequeno de pacientes e o evento arritmico esteve associado à maior dilatação do ventrículo esquerdo.^{6,7} Num estudo que incluiu 12.079 pacientes com SM, a fibrilação ventricular é responsável por 0,5% de todas as internações hospitalares

por doenças cardíacas e 0,2% de todas as internações hospitalares.⁵

Em pacientes com SM, o prolapso da valva mitral e a regurgitação mitral grave têm prevalência de 40% e 12%, respectivamente.⁸ Embora a associação entre PVM isolado e arritmias ventriculares não seja consensual, estudos sugerem que a coexistência de insuficiência mitral moderada se correlaciona com a presença de contrações ventriculares prematuras e taquicardia ventricular não sustentada. Contudo, não parece prever a ocorrência de eventos arritmicos graves.^{6,7,9} Neste paciente, a redução acentuada da carga de arritmias ventriculares após valvoplastia mitral favorece a hipótese de que a valvopatia mitral foi o principal fator que levou à fibrilação ventricular.

O prolongamento do QTc (>440 msec) pode estar presente em até 16-20% dos pacientes com SM.¹⁰ Alguns estudos também demonstraram associação entre dilatação ventricular esquerda, alterações de repolarização e ocorrência de arritmias cvpventriculares.^{6,7,10} Neste caso clínico não foi documentada dilatação ventricular esquerda, o que sugere que o intervalo QT longo parece ser um preditor independente de arritmias ventriculares. Entretanto, embora a associação com a presença de CVP e TVNS pareça estabelecida, sua associação com eventos arritmicos mais graves não parece ser bem compreendida.^{7,10}

A cardiomiopatia associada à SM é uma entidade cada vez mais reconhecida, mas geralmente está relacionada com dilatação e disfunção ventricular.³ Nesta paciente, o fenótipo de cardiomiopatia hipertrófica pode estar relacionado

Relato de Caso

à mutação no gene FBN1. No entanto, é mais provável que estejamos lidando com duas condições distintas – cardiomiopatia hipertrófica e síndrome de Marfan. A ausência de teste genético positivo para CMH não exclui o diagnóstico, pois o rendimento do teste genético é de apenas 30 a 40%.¹¹ Após revisão da literatura, encontramos apenas um caso descrevendo CMH concomitante com SM. Assim, esta parece ser uma associação extremamente rara e ainda não estudada anteriormente.¹² No caso descrito por Fujiseki et al., foi documentada hipertrofia assimétrica do septo interventricular, com relação espessura da parede septal-inferolateral de 2,5 (medida pelo modo M). No presente caso, houve assimetria mais pronunciada, com relação espessura da parede septal-inferolateral de 3,2 (medida por ressonância magnética).

Neste paciente, a combinação desses três fatores (prolapso mitral com regurgitação moderada, intervalo QT longo e CMH) pode ter sido decisiva para a ocorrência de fibrilação ventricular.

Conclusão

Este caso relata uma apresentação atípica de SM com fibrilação ventricular, em oposição à dilatação e dissecção da aorta. Em uma paciente com ectopia lentis e mutação no gene FBN1, uma história familiar de morte súbita apoia o diagnóstico de Síndrome de Marfan na ausência de dilatação da raiz da aorta. Embora seja um assunto com crescente atenção, a evidência de arritmias malignas ainda é uma área cinzenta na SM. A dilatação ventricular esquerda e a disfunção miocárdica podem ter um papel causal, mas estas alterações não foram documentadas nesta paciente. Outras alterações, nomeadamente o QT longo e o PVM com regurgitação moderada, poderão ter contribuído para o evento arritmico.

Referências

1. Groth KA, Hove H, Kyhl K, Folkestad L, Gaustadnes M, Vejlstrup N, et al. Prevalence, Incidence, and Age at Diagnosis in Marfan Syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:153. doi: 10.1186/s13023-015-0369-8.
2. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The Revised Ghent Nosology for the Marfan Syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476-85. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
3. Demolder A, von Kodolitsch Y, Muñoz-Mosquera L, De Backer J. Myocardial Function, Heart Failure and Arrhythmia in Marfan Syndrome: A Systematic Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10):751. doi: 10.3390/diagnostics10100751.
4. Porciani MC, Attanasio M, Lepri V, Lapini I, Demarchi G, Padeletti L, et al. Prevalence of Cardiovascular Manifestations in Marfan Syndrome. *Ital Heart J Suppl*. 2004;5(8):647-52.
5. Wafa SEI, Chahal CAA, Sawatari H, Khanji MY, Khan H, Asatryan B, et al. Frequency of Arrhythmias and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Patients With Marfan Syndrome: A Nationwide Inpatient Study. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(17):e024939. doi: 10.1161/JAHA.121.024939.
6. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Long-term Outcome in Patients with Marfan Syndrome: Is Aortic Dissection the Only Cause of Sudden Death? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):329-32. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02699-2.
7. Aydin A, Adsay BA, Sheikhzadeh S, Keyser B, Rybczynski M, Sondermann C, et al. Observational Cohort Study of Ventricular Arrhythmia in

No entanto, esta paciente também apresenta CMH, que é um fator pró-arritmico adicional, e cuja associação com SM parece ser extremamente rara.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Carvalho D; Redação do manuscrito: Carvalho D, Carvalho S, Pacheco A, Costa C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Carvalho D, Carvalho S, Pacheco A, Costa C, Carvalho P, Ferreira R, Briosa A.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do local sob o número de protocolo 181/CA. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

- Adults with Marfan Syndrome Caused by FBN1 Mutations. *PLoS One*. 2013;8(12):e81281. doi: 10.1371/journal.pone.0081281.
8. Cameron DE, Alejo DE, Patel ND, Nwakanma LU, Weiss ES, Vricella LA, et al. Aortic Root Replacement in 372 Marfan Patients: Evolution of Operative Repair Over 30 Years. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(5):1344-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.01.073.
9. Muñoz-Mosquera L, De Wilde H, Devos D, Babin D, Jordaens L, Demolder A, et al. Myocardial Disease and Ventricular Arrhythmia in Marfan Syndrome: A Prospective Study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):300. doi: 10.1186/s13023-020-01581-8.
10. Savolainen A, Kupari M, Toivonen L, Kaitila I, Viitasalo M. Abnormal Ambulatory Electrocardiographic Findings in Patients with the Marfan Syndrome. *J Intern Med*. 1997;241(3):221-6. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.115125000.x.
11. Butters A, Bagnall RD, Ingles J. Revisiting the Diagnostic Yield of Hypertrophic Cardiomyopathy Genetic Testing. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(2):e002930. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.002930.
12. Fujiseki Y, Okuno K, Tanaka M, Shimada M, Takahashi M, Kawanishi K. Myocardial Involvement in the Marfan Syndrome. *Jpn Heart J*. 1985;26(6):1043-50. doi: 10.1536/ihj.26.1043.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons