

## **Síndrome de Marfan e Dissecção Carotídea Bilateral**

Roberto Magalhães Carneiro de Oliveira\*

### **RESUMO**

A síndrome de Marfan é uma doença do tecido conectivo de herança autossômica dominante, que afeta os ossos, os olhos, os pulmões e o sistema cardiovascular. Relatamos o caso de um rapaz de 16 anos com síndrome de Marfan que apresentou infarto frontoparietal direito. A angiografia cerebral mostrou oclusão de artéria carótida interna esquerda e estenose da artéria carótida interna direita, com padrão de dissecção próximo à sua origem. Ressaltamos a importância de se investigar doenças do tecido conjuntivo em pacientes jovens com dissecção arterial mesmo na ausência de história familiar.

### **UNITERMOS**

Síndrome de Marfan, dissecção arterial.

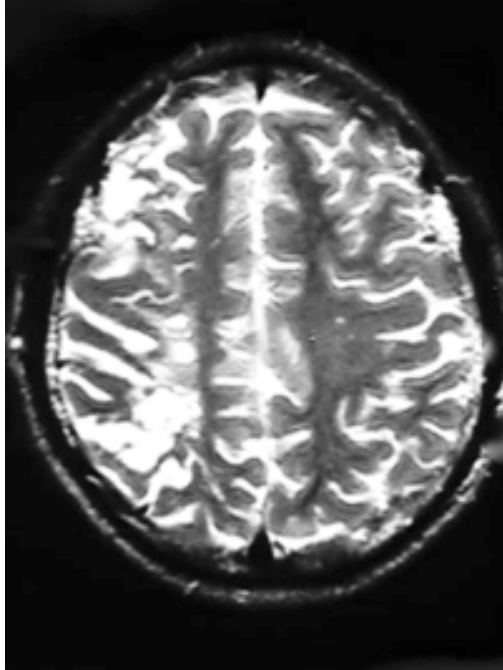
### **INTRODUÇÃO**

A síndrome de Marfan é um distúrbio generalizado do tecido conjuntivo, com acometimento de diferentes órgãos, e manifestações oculares, cardíacas, esqueléticas, pulmonares e neurológicas<sup>1</sup>. A prevalência da síndrome de Marfan na população é de, aproximadamente, 1 para 10.000 habitantes. A herança é autossômica dominante, muito embora 15% a 30% dos casos representem nova mutação<sup>2</sup>. Alguns autores acreditam que a herança seja autossômica recessiva<sup>3</sup>. Há, geralmente, uma grande variação clínica entre os membros afetados de determinada família. Uma série de manifestações neurológicas já foram descritas em pacientes com síndrome de Marfan<sup>4</sup>, desde alterações vasculares cervicais e espasmo hemifacial<sup>5</sup> até apnéia do sono<sup>6,7</sup>. Apresentamos o caso de um paciente jovem com síndrome de Marfan e infarto cerebral, em quem diagnosticamos dissecção carotídea espontânea bilateral.

### **RELATO DE CASO**

Paciente do sexo masculino, branco, de 16 anos de idade, enquanto trabalhava, apresentou sensação de dormência na mão esquerda, seguida de parestesia súbita e lentamente progressiva de todo o membro superior esquerdo, acompanhada de discreta dor cervical direita. Não havia relato de traumatismo cervical ou de movimento brusco cervical. Os déficits começaram a melhorar após 48 horas, permanecendo hemiparesia esquerda com moderada limitação e espasticidade. Antecedentes pessoais de subluxação de cristalino com facotomia bilateral; amaurose fugaz à esquerda há 7 anos e pneumotórax espontâneo drenado há 2 meses. Antecedentes familiares negativos para síndrome de Marfan, doenças osteoarticulares ou morte súbita. Ao exame clínico, mostrava *pectus excavatum*, aracnodactilia e articulações alargadas. Apresentava postura espástica de mão esquerda, com rigidez e hiper-reflexia em membros à esquerda. O ecodopplercardiograma revelou prolapso de válvula mitral sem repercussões hemodinâmicas. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética de crânio (Figura 1) revelaram infarto frontoparietal direito. A angiografia cerebral mostrou oclusão de artéria carótida interna

\* Neurologista do Setor de Doenças Neurovasculares da Unifesp-EPM



**FIGURA 1**

Ressonância magnética de crânio ( $T_2$ ) em corte axial mostrando áreas de infarto em região frontal e parietal direita.

esquerda, próximo ao bulbo carotídeo (Figura 2) e estenose da artéria carótida interna direita com padrão de dissecção espontânea (Figura 3); artérias vertebrais tortuosas e dilatadas suprem o território carotídeo bilateral pelas artérias comunicantes posteriores; o arco aórtico e o tronco braquiocefálico foram normais. Apesar das grandes alterações vasculares na angiografia cerebral, o paciente apresentava poucos sinais e sintomas, pois o território carotídeo era suprido pela circulação posterior.

## DISCUSSÃO

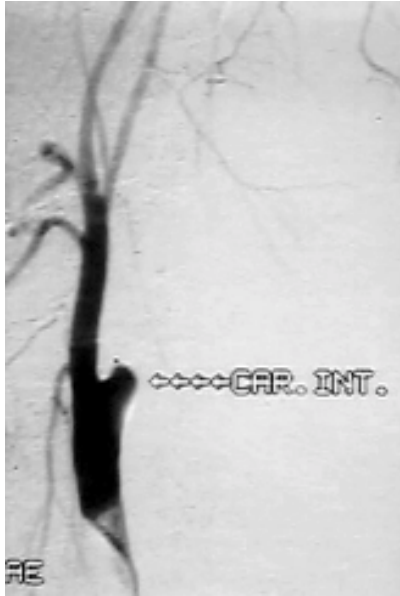
A primeira descrição de dissecção espontânea da artéria carótida interna foi feita em 1915<sup>8</sup>. Desde então, centenas de casos têm sido relatados e associados a diferentes etiologias. Uma série de arteriopatias primárias tem sido relacionada ao desenvolvimento de dissecção arterial cervical, incluindo aquelas associadas com doenças do tecido conjuntivo hereditárias (síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, pseudoxantoma elástico, doença policística renal e deficiência de alfa-1-antitripsina)<sup>9</sup>.

Em 1896, no *Bulletin of the Medical Society* de Paris, o pediatra Antoine Bernard Marfan descreveu o caso

de uma menina de 5 anos com aracnodactilia<sup>10</sup>. A síndrome, que leva seu nome, foi mais tarde relacionada a uma série de anomalias, todas relacionadas ao tecido conjuntivo. Hoje, conhecemos a síndrome de Marfan como um distúrbio do tecido conjuntivo de herança autossômica dominante, apresentando grande variação fenotípica. É justamente essa variação fenotípica e a ocorrência de novas mutações que permitem que tenhamos pacientes com síndrome de Marfan sem história familiar, como o caso apresentado.

O substrato anatômico da síndrome de Marfan é a degeneração das fibras elásticas e a desorganização do colágeno. A base molecular do defeito da síndrome de Marfan foi apenas recentemente elucidado. A proteína microfibrilar, denominada fibrilina, foi descoberta em 1986<sup>11</sup>. As alterações na síndrome de Marfan são decorrentes da mutação de genes localizados no cromossomo 15<sup>12,13</sup>. O FBN1 codifica a principal proteína constituinte do tecido elástico: fibrilina 1, presente principalmente nas estruturas que devem resistir à tensão e ao estresse (adventícia da aorta, o ligamento suspensor do cristalino, pele). A fibrilina 1 é o principal constituinte das microfibrilas extracelulares. Estas podem existir como estruturas isoladas ou associadas com a elastina para formar as fibras elásticas<sup>14</sup>. O segundo gene (FBN2) é responsável pela orientação da elastina e, principalmente, presente na cartilagem, na camada média da aorta, nos brônquios e em todos os tecidos ricos em elastina. As mutações da FBN1 são bastante comuns e estão associadas não apenas com a síndrome de Marfan, mas também com as fibrilinoses: formas incompletas, formas neonatais, ectopia de cristalino e aneurisma isolado da aorta torácica. A distribuição difusa das fibrilinas explica a natureza pleiotrópica da síndrome de Marfan e de suas apresentações clínicas. A variabilidade da expressão interfamiliar é devida à heterogeneidade genética (ao menos dois genes) e às diferenças alélicas (diferentes mutações da FBN1 de uma família para outra), também explicando formas leves devido à redução quantitativa na fibrilina normal e formas intensas por dominância negativa em que a fibrilina é estruturalmente anormal por alteração do mecanismo de polimerização. Desde 1991, mais de 150 mutações foram descritas no gene que é crítico na produção da estrutura da proteína fibrilina<sup>15</sup>.

Várias são as propostas de critérios diagnósticos para a síndrome de Marfan<sup>16</sup>. A maioria delas é baseada nos achados clínicos e inclui anormalidades musculoesqueléticas, subluxação de cristalino, miopia e aneurisma de aorta. As alterações esqueléticas podem ser facilmente reconhecidas, tais como elevada estatura, aracnodactilia ou dolicoostenomelia, prognatismo, palato arqueado,



**FIGURA 2**

Angiografia digital cerebral (OAE), mostrando obstrução da artéria carótida interna esquerda.



**FIGURA 3**

Angiografia digital cerebral (perfil), mostrando dissecação da artéria carótida interna direita.

cifoesciose, *pectus excavatum* ou *carinatum* e hiper mobilidade articular. Miopia e ectopia de cristalino são as manifestações oculares mais frequentes, embora descolamento de retina possa ocorrer. Insuficiência das válvulas mitral e aórtica e dissecação da aorta são as típicas manifestações cardiovasculares dessa síndrome. As complicações cardiovasculares são a causa dos óbitos na maioria dos pacientes. Outros achados da síndrome de Marfan são pneumotórax espontâneo, por vezes bilateral<sup>17,18</sup>, hérnia inguinal e ectasia dural.

Em pacientes com síndrome de Marfan, encontramos excessiva fragilidade vascular, e o exame anatomopatológico desses vasos caracteristicamente revela necrose medial cística, frequentemente com perda de fibras elásticas. Geralmente, é um prolongamento da dissecação da aorta, mas pode ser exclusivo das carótidas. Existem relatos de envolvimento das artérias espinhais pela dissecação da aorta com o aparecimento de paraparesia<sup>19</sup>. O comprometimento das artérias carótidas ou espinhais pode ocorrer em 10% a 20% dos pacientes com síndrome de Marfan. A tortuosidade e a ectasia arterial, como a encontrada em nosso paciente, têm sido descritas na angiografia desses pacientes, assim como em pacientes com síndrome de Ehlers-Danlos do tipo IV.

O prognóstico de pacientes com síndrome de Marfan foi alterado nos últimos 20 anos, com aumento de sobrevivência de 25%<sup>1,20</sup>. Os motivos desse aumento significativo podem ter sido causados por: 1) aumento da

expectativa de vida na população-geral, 2) benefícios provenientes de melhores condições da cirurgia cardíaca e vascular e 3) aumento da proporção de casos leves pela melhoria no diagnóstico. Um levantamento realizado na Inglaterra para pacientes com síndrome de Marfan encontrou uma idade média de óbito de 45,3 +/- 16,5 anos<sup>21</sup>.

## CONCLUSÃO

A ocorrência de dissecação espontânea da artéria carótida deve nos alertar para a possibilidade de doenças do tecido conjuntivo, dentre as quais a síndrome de Marfan, mesmo na ausência de antecedentes familiares. Os sinais clínicos fenotípicos e os antecedentes pessoais de deslocamento de cristalino, pneumotórax espontâneo podem nos auxiliar muito nesse diagnóstico.

## SUMMARY

### Marfan syndrome and bilateral carotid dissection

Marfan syndrome is an autosomal dominant inherited disorder of connective tissue involving mainly the skeletal, ocular, pulmonary and cardiovascular systems. We presented a case of a 16-year-old boy with Marfan syndrome who had a frontal parietal infarct. Cerebral angiography showed left internal carotid occlusion and right internal carotid narrowing seemed like a arterial dissection since its origin. We emphasize the importance of investigation of connective tissue disorders in young with arterial dissection, even without familial history of these disorders.

## KEYWORDS

Marfan syndrome, arterial dissection.

## Referências

1. Gielerak G & Wierzbicki P. Marfan's syndrome: diagnosis and treatment. *Pol Merkuriusz Lek*, 5(26):98-100, 1998.
2. Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders: a review. *Stroke*, 25:889-903, 1994.
3. Alvarez Arratia MC, Muñoz A, Martínez Camacho S, Buendía Hernández A, Attie F, Fragoso R, García Cruz D, Cantú JM. Recessive autosomal inheritance in Marfan syndrome. *Arch Inst Cardiol Mex*, 62(4):379-382, 1992.
4. Cerullo A; Brayda Bruno M. Neurological manifestations in Marfan's syndrome. A critical review and presentation of a case. *Minerva Med*, 83(5):311-318, 1992.
5. Nagatani T, Inao S, Yoshida J. Hemifacial spasm associated with Marfan's syndrome: a case report. *Neurosurg Ver*, 21(2-3): 152-154, 1998.
6. Cistulli PA & Sullivan CE. Sleep apnea in Marfan's syndrome. Increased upper airway collapsibility during sleep. *Chest*, 108(3):631-635, 1995.
7. Verbraecken JA, Willemsen M, De Cock W, Coen E, Van de Heyning P, De Backer W. Obstructive sleep hypopnea syndrome in a patient with Marfan syndrome treated with oxygen therapy. *Respiration*, 62(6):355-358, 1995.
8. Turnbull HM. Alterations in arterial structure and their relation to syphilis. *Q J Med*, 8:201-254, 1915.
9. Schievink WI, Björnsson J, Piepgras DG. Coexistence of fibromuscular dysplasia and cystic medial necrosis in a patient with Marfan's syndrome and bilateral carotid artery dissections. *Stroke*, 25:2492-2496, 1994.
10. Gott VL. Antoine Marfan and his syndrome: one hundred years later. *Md Med J*, 47(5):247-252, 1998.
11. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol*, 103:2499-2509, 1986.
12. Boileau C, Collod G, Bonnet D. Contribution of genetics to pathogenicity and diagnosis of Marfan syndrome. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 90(12 Suppl):1707-1712, 1997.
13. Tsiouras P, Del Mastro R, Sarfarazi M, Lee B, Vitale E, Child AH, Godfrey M, Devereux RB, Hewett D, Steinmann B *et al.* Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodyctyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. The International Marfan Syndrome Collaborative Study. *N Engl J Med*, 326(14):905-909, 1992.
14. Ramirez F, Gayraud B & Pereira L. Marfan syndrome: new clues to genotype-phenotype correlations. *Ann Med*, 31(3):202-207, 1999.
15. Perez AB, Pereira LV, Brunoni D, Zatz M, Passos Bueno MR. Identification of 8 new mutations in Brazilian families with Marfan syndrome. Mutations in brief nº 211. *Hum Mutat*, 13(1):84, 1999.
16. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*, 62(4):417-426, 1996.
17. Hashimoto K, Yata Y, Miyamoto H, Morita K, Horikoshi S, Arai T. Bilateral pneumothorax and rupture of dissecting aortic aneurysm following a mitral valve replacement in Marfan syndrome: a case report. *Kyobu Geka*, 45:11, 1027-1030, 1992.
18. Yellin A, Shiner RJ, Lieberman Y. Familial multiple bilateral pneumothorax associated with Marfan syndrome. *Chest*, 100(2):577-578, 1991.
19. Spittell PC, Spittell JA Jr, Joyce JW, Tajik AJ, Edwards WD, Schaff HV, Stanton AW. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissections: experience with 236 cases (1980 through 1990). *Mayo Clin Proc*, 68:642-651, 1993.
20. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, Boxer M, Devereux RB, Tsiouras P. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 75(2):157-160, 1995.
21. Gray JR, Bridges AB, West RR, McLeish L, Stuart AG, Dean JC, Porteous ME, Boxer M, Davies SJ. Life expectancy in British Marfan syndrome populations. *Clin Genet*, 54(2):124-128, 1998.

### Endereço para correspondência:

Dr. Roberto Magalhães Carneiro de Oliveira  
 Unifesp-EPM – Disciplina de Neurologia  
 Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino  
 04023-900 – São Paulo, SP  
 E-mail: rmco@uol.com.br