

CASO CLÍNICO

Calcificação Maciça do Anel Mitral numa Adolescente com Síndrome de Marfan.

Um Caso Clínico [72]

JOANA CORREIA, DINA RODRIGUES, A. MARINHO DA SILVA, ANTÓNIO SÁ E MELO, LUÍS A. PROVIDÊNCIA

Unidade de Cardiologia Pediátrica do Serviço de Cardiologia, Hospital da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Rev Port Cardiol 2006; 25 (10): 921-926

RESUMO

A Síndrome de Marfan (SMF) é uma anomalia hereditária do tecido conjuntivo, de transmissão autossómica dominante, com expressão fenotípica variada, envolvendo vários sistemas orgânicos. Os sistemas mais atingidos são: aparelho esquelético, ocular e cardiovascular, sendo o envolvimento deste último, a causa principal de morbilidade e mortalidade.

Os autores apresentam um caso de uma adolescente de 13 anos com SMF, diagnosticada aos cinco anos de idade, referenciada à consulta de Cardiologia Pediátrica por apresentar regurgitação mitral *major*. Os exames auxiliares de diagnóstico realizados revelaram extensa calcificação do anel mitral, prolapso de ambos os folhetos da válvula mitral, regurgitação mitral severa e comunicação interauricular (CIA) larga, tipo *ostium secundum*.

A doente foi submetida a cirurgia de reparação valvular mitral e encerramento da CIA, com bom resultado final.

A propósito deste caso realçamos alguns pormenores da SMF, salientando os aspectos cardiovasculares.

Palavras-Chave

Síndrome de Marfan; Calcificação do anel mitral; Prolapso da válvula mitral; Regurgitação mitral

ABSTRACT

Massive Calcification of the Mitral Valve Annulus in an Adolescent with Marfan Syndrome. A Case Report

Marfan syndrome (MFS) is an inherited connective tissue disorder, transmitted as an autosomal dominant trait. Its phenotypic and clinical expression is variable and involves several body systems. The ocular, skeletal and cardiovascular systems are characteristically affected. Involvement of the cardiovascular system is the main cause of morbidity and mortality.

The authors report the case of a thirteen-year-old girl, with MFS diagnosed at age five, referred to the pediatric cardiology department because of mitral regurgitation. In addition to severe mitral regurgitation due to prolapse of both mitral valve leaflets, diagnostic exams showed massive mitral annulus calcification and ostium secundum atrial septal defect (ASD).

The patient underwent successful mitral valve repair and ASD closure surgery.

In this report we highlight some features of MFS, stressing the cardiovascular aspects.

Key words

Marfan syndrome; Calcification of mitral annulus; Mitral valve prolapse; Mitral regurgitation

CASO CLÍNICO

P. S. B. M., sexo feminino, treze anos de idade, raça caucasiana, sexta e última filha de um casal não consanguíneo. Diagnóstico de SMF desde os cinco anos de idade. Referen-

CASE REPORT

P. S. B. M., a 13-year-old girl, white, the sixth and last child of a non-consanguineous couple, was diagnosed with Marfan syndrome (MFS) at the age of five. She was referred to the

ciada à consulta de cardiologia pediátrica dos HUC em Abril de 2005, por apresentar regurgitação mitral severa, evidenciada na avaliação clínica e ecocardiográfica. Sem história familiar de SMF.

De referir que o diagnóstico de SMF foi feito no Hospital Maria Pia, onde a doente foi seguida em consulta de cardiologia pediátrica até meados de 2001, altura em que terá abandonado a consulta. Por ter iniciado, em meados de 2004, sintomas de cansaço com agravamento progressivo e com limitação da *a c t i v i d a d e* física, foi novamente enviada à consulta de cardiologia pediátrica daquele Hospital em Outubro de 2004, tendo sido posteriormente referenciada para os HUC.

Do exame objectivo salientamos: bom estado geral, hábito longilíneo (elevada estatura 1,70 m e baixo peso 45 kg), dolicoostenomelia, arachnodactilia (evidenciada pelos sinais de Walker e de Steinberg), escoliose dorsolumbar *c o n d i c i o -* nando assimetria torácica; miopia; tensão arterial e pulsos normais; precórdio dinâmico, com choque da ponta visível e palpável a nível do sexto espaço intercostal esquerdo na linha média clavicular, sem frémito palpável; auscultação cardíaca regular, com S1 e S2 normais, sopro sistólico grau 3/6, precedido de *click*, audível em toda área precordial, com máxima intensidade a nível do apex; auscultação pulmonar normal.

Dos exames auxiliares destacam-se: Radiografia do Tórax que mostra deformação

pediatric cardiology department of Coimbra Universities Hospital (HUC) in April 2005 because of severe mitral regurgitation revealed during clinical and echocardiographic assessment. There was no family history of MFS.

The diagnosis of MFS was made at Hospital Maria Pia, where the patient was monitored in pediatric cardiology consultations until mid-2001, when she stopped attending appointments. In mid-2004, the patient began experiencing worsening fatigue which limited her physical activity; she was again sent to the hospital's pediatric cardiology department in October 2004, and subsequently referred to HUC.

Physical examination revealed good general health, long limbs (height: 1.70 m and low weight: 45 kg), dolichostenomelia, arachnodactyly (as shown by the Walker-Murdoch wrist sign and thumb sign), dorsolumbar scoliosis causing thoracic asymmetry, myopia, normal blood pressure and pulses, precordial movement with visible and palpable apical pulse at the 6th left intercostal space at the mid-clavicular line, and no palpable thrill. Cardiac auscultation was normal, with normal S1 and S2 sounds, grade III/IV systolic murmur, preceded by a click, audible over the entire precordial area but louder at the apex; pulmonary auscultation revealed no abnormalities.

With regard to diagnostic exams, chest X-ray showed thoracic deformation caused by dorsolumbar scoliosis and a cardiothoracic index of 50%; ECG revealed sinus rhythm,

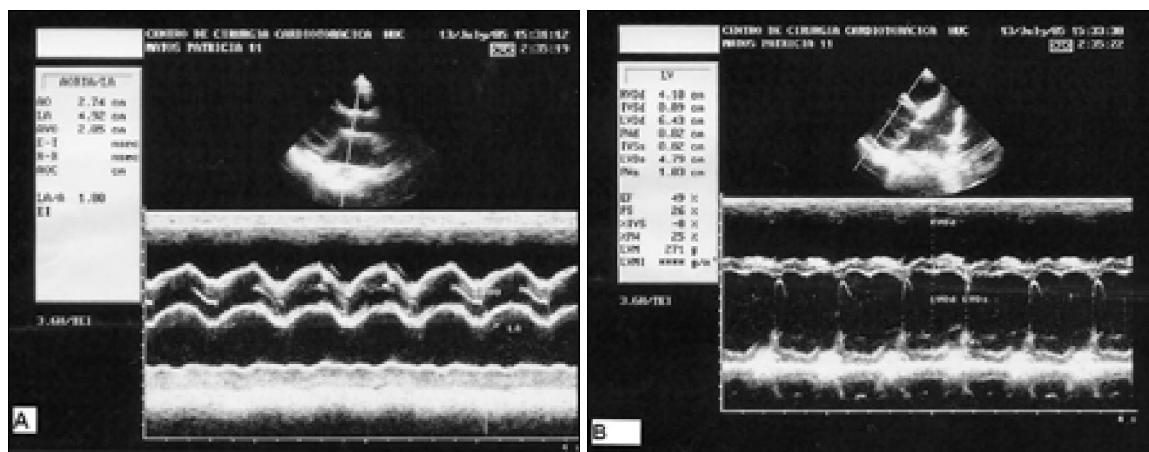


Fig. 1 Ecocardiograma modo - M: A - Raiz da aorta de dimensões normais e dilatação auricular esquerda. B - Ventrículos direito e esquerdo dilatados.

Fig. 1 M-mode echocardiogram: A - Normal size aortic root and left atrial dilation; B - Dilated right and left ventricles.

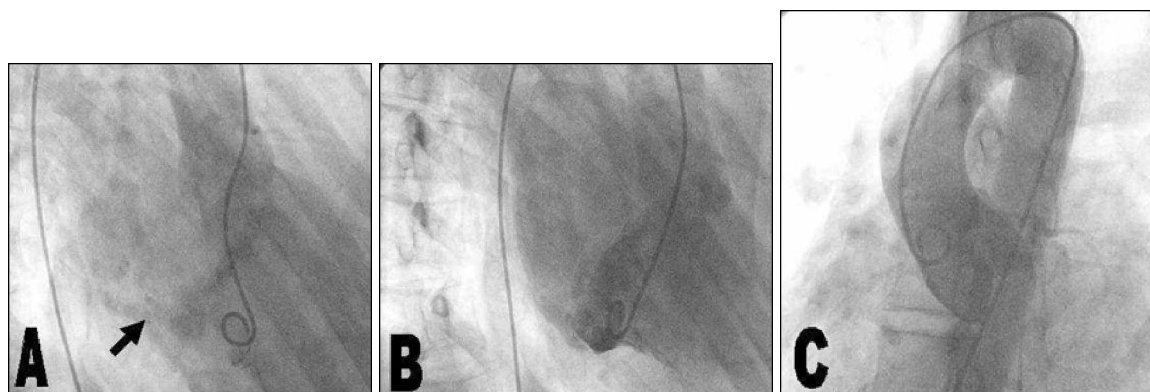


Fig. 2 Cateterismo cardíaco: A - Calcificação do anel mitral (seta). B - Ventriculografia esquerda, revelando regurgitação mitral *major*. C - Aortografia

Fig. 2 Cardiac catheterization: A - Mitral annulus calcification (arrow); B - Left ventriculography, showing severe mitral regurgitation; C - Aortography.

torácica, condicionada por escoliose dorsolombar e índice cardiorácico de 50 %. ECG Ritmo Sinusal, 110 bpm, eixo QRS a (+90°) e critério de dilatação auricular esquerda. Ecocardiograma (*Fig. 1*) evidencia dilatação das cavidades cardíacas, válvula mitral mixomatosa e dismórfica com prolapso de ambos os folhetos, extensa calcificação do anel e regurgitação *major*, CIA tipo ostium secundum, com shunt esquerdo-direito e dilatação do tronco da artéria pulmonar. Cateterismo cardíaco (*Fig. 2*) revela ligeiro aumento das pressões direitas, CIA secundum larga com *shunt* esquerdo-direito, dilatação do tronco e ramos da artéria pulmonar, cavidades esquerdas de dimensões aumentadas, calcificação do anel mitral e insuficiência mitral *major*, válvula aórtica e aorta ascendente sem alterações.

A doente foi proposta e aceite para correcção cirúrgica, a qual foi realizada em Julho de 2005, e consistiu na Valvuloplastia Mitral (descalcificação e ressecção quadrangular do folheto posterior, seguida de implantação do anel de Carpentier-Edwards de 34 mm) e encerramento da CIA com *patch* de pericárdio autólogo.

DISCUSSÃO

A SMF foi descrita pela primeira vez em 1896, pelo médico francês Bernard Marfan⁽¹⁾. É uma doença hereditária do tecido conjuntivo, de transmissão autossómica dominante, com incidência estimada de cerca de 1/5000 a 1/10000 indivíduos, sem predomínio de raça ou sexo⁽¹⁻³⁾. Cerca de 25 a 30 % são casos

heart rate of 110 bpm, QRS axis +90°, and criteria for left atrial dilatation; the echocardiogram (*Fig. 1*) showed dilatation of the cardiac chambers, dysmorphic myxomatous mitral valve with prolapse of both leaflets, massive mitral annulus calcification and severe regurgitation, ostium secundum atrial septal defect (ASD) with left-to-right shunt, and dilatation of the pulmonary artery trunk. Cardiac catheterization (*Fig. 2*) revealed slightly increased right pressures, a large ASD with left-to-right shunt, dilatation of the pulmonary artery trunk and branches, left chambers increased in size, mitral annulus calcification and severe mitral regurgitation; the aortic valve and ascending aorta showed no abnormalities.

The patient was referred and accepted for surgical repair, which was performed in July 2005, consisting of mitral valvuloplasty (decalcification and quadrangular resection of the posterior leaflet, followed by implantation of a 34-mm Carpentier-Edwards ring) and ASD closure with an autologous pericardial patch.

DISCUSSION

MFS was first described by the French physician Bernard Marfan in 1896⁽¹⁾. It is an inherited connective tissue disorder, transmitted as an autosomal dominant trait, with an estimated incidence of 1/5000 to 1/10 000, affecting all races and both sexes equally⁽¹⁻³⁾. Around 25 to 30 % of cases are sporadic, due to new mutations^(2, 3, 5). The mutation responsible is located in the fibrillin-1 (FBN1) gene on chromosome

esporádicos, devidos a nova mutação^(2, 3, 5). A alteração genética encontra-se no gene da fibrilina -1 (FBN1), localizado no cromossoma 15q21⁽¹⁻⁵⁾. A fibrilina-1 é uma glicoproteína, que constitui o principal componente das microfibrilas. A referida alteração leva à síntese anormal de fibrilina-1 e consequentemente ao distúrbio na formação de microfibrilas e anomalia na integridade estrutural do tecido conjuntivo a nível de vários órgãos e sistemas. Os mais afectados são: o sistema esquelético, ocular e cardiovascular. De referir, que nem todas as alterações do FBN1 provocam SMF e que um segundo gene (chamado MFS2), localizado no cromossoma 3p25, tem sido responsabilizado por cerca de 8 a 15 % dos casos de SMF⁽⁴⁾.

A manifestação clínica da SMF é bastante pleotrópica e variável, com diverso grau de envolvimento dos sistemas afectados. Os critérios para o diagnóstico da SMF foram ini-

15q21⁽¹⁻⁵⁾. Fibrillin-1 is a glycoprotein and the main component of microfibrils. The mutation leads to abnormal production of FBN1 and thus interferes with microfibrillar formation, resulting in abnormalities in the structural integrity of connective tissue in various organs and systems. The ocular, skeletal and cardiovascular systems are characteristically affected. Not all mutations in the FBN1 gene cause MFS and a second gene (MFS2), located on chromosome 3p25, has been implicated in 8 to 15 % of cases⁽⁴⁾.

The clinical manifestations of MFS are pleiotropic and highly variable, with the affected systems being involved to different degrees. Diagnostic criteria for MFS were first established in 1986 (the Berlin criteria) and revised in 1996 (the Ghent criteria)^(6, 7). Major and minor criteria have been defined, based on family history, clinical manifestations in the various systems, and

Quadro I Critérios diagnósticos de Síndrome de Marfan

Categoria	Critérios Major	Critérios Minor	Definição do envolvimento do sistema
História familiar	Familiar do primeiro grau com critérios diagnóstico de SMF		
Genético	Presença de mutação no FBN1 capaz de causar SMF; presença de um <i>halótipo</i> no FBN1, herdado por descendente associado com SMF na família		
Cardiovascular	Dilatação da aorta ascendente envolvendo a raiz; dissecção da aorta, envolvendo aorta ascendente	PVM; calcificação do anel mitral em idade < 40 A; dilatação/dissecção da aorta descendente ou abdominal em idade < 50 A; dilatação da artéria pulmonar em idade < 40 A	Pelo menos um sinal <i>minor</i>
Ocular	Luxação do cristalino	córnea achatada; globo ocular alongado; miopia; catarata em idade < 40 A; glaucoma em idade < 50 A; descolamento da retina; hipoplasia da íris e do músculo ciliar	Pelo menos dois sinais <i>minor</i>
Esquelético	<i>Pectus excavatum</i> ou <i>carinatum</i> requerendo cirurgia; ratio segmento superior/inferior do corpo > 0,85; ratio distância entre as extremidades dos braços/altura > 1,05; sinal de Walker ou de Steinberg positivos; escoliose > 20° espondilolistese; extensão máxima do cotovelo < 170°; protusão do acetábulo; pé plano	<i>Pectus excavatum</i> moderado; escoliose < 20° hiper mobilidade articular; aumento da curvatura do palato	Pelo menos dois sinais major ou um <i>major</i> e dois <i>minor</i>
Pulmonar		Pneumotórax espontâneo; bolhas apicais	Pelo menos um sinal <i>minor</i>
Pele e tegumento		Estrias cutâneas (na ausência de gravidez ou perda de peso); hérnias recorrentes	Pelo menos um sinal <i>minor</i>
Sistema Nervoso Central	Ectasia da dura mater lombossagrada		Presença do sinal <i>major</i>

FBN1: gene da fibrilina 1; PVM: prolapso da válvula mitral.

Table I
Diagnostic criteria of Marfan syndrome

Category	Major criteria	Minor criteria	Definition of system involvement
Family history	First-degree relative with MFS diagnostic criteria		
Genetic	Presence of mutation in FBN1 known to cause MFS; presence of haplotype around FBN1, inherited by descent and associated with MFS in the family		
Cardiovascular	Dilatation of the ascending aorta involving the root; dissection of the ascending aorta	Mitral valve prolapse; mitral annulus calcification at age <40; dilatation or dissection of the descending thoracic or abdominal aorta at age <50; pulmonary artery dilatation at age <40	At least one minor sign
Ocular	Ectopia lentis	Flat cornea; elongated eyeball; myopia; cataract at age <40; glaucoma at age <50; detached retina; hypoplastic iris or ciliary muscle	At least two minor signs
Skeletal	Pectus excavatum or carinatum requiring surgery; upper to lower segment ratio (0.85; arm span to height (1.05; positive Walker wrist and thumb signs; scoliosis of >20° or spondylolisthesis; reduced extension at the elbows (<170°); protrusio acetabulae; pes planus	Pectus excavatum of moderate severity; scoliosis <20°; joint hypermobility; high arched palate	At least two major signs or one major and two minor
Pulmonary		Spontaneous pneumothorax; apical blebs	At least one minor sign
Skin and integument		Stretch marks (unrelated to pregnancy or weight loss); recurrent hernia	At least one minor sign
Central nervous system	Lumbosacral dural ectasia		Presence of major sign

FBN1: fibrillin-1 gene.

cialmente estabelecidos em 1986 (critérios de Berlim) e posteriormente revistos em 1996 (critérios de Ghent) ^(6, 7). Foram definidos critérios *major* e *minor*, com base na história familiar, manifestação clínica a nível dos diversos sistemas e na análise genética e molecular (*Quadro I*). De acordo com os referidos critérios, o diagnóstico da SMF requer: afecção de um familiar de primeiro grau e envolvimento de dois sistemas com sinais *major*; ou, na ausência de história familiar, o envolvimento de três sistemas, com sinais *major* em pelo menos dois.

As manifestações cardiovasculares mais frequentes da SMF são a dilatação da raiz da aorta (60-80 %) e prolapso da válvula mitral (55-80 %) ^(2, 3). O envolvimento da válvula mitral é a manifestação mais precoce na maioria dos casos ^(3, 5), sendo a regurgitação mitral, a causa mais comum de morbi-mortalidade durante a infância ^(2, 5). A manifestação a nível da aorta

genética e molecular analysis (*Table I*). According to these criteria, a diagnosis of MFS requires one first-degree relative affected and involvement of two systems with major signs, or, in the absence of a family history, the involvement of three systems, with major signs in at least two.

The most common cardiovascular manifestations of MFS are aortic root dilatation (60-80 %) and mitral valve prolapse (55-80 %) ^(2, 3). Mitral valve involvement is the earliest sign in most cases ^(3, 5), with mitral regurgitation the most frequent cause of morbidity and mortality during childhood ^(2, 5). Aortic involvement and associated complications – dissection, rupture and severe aortic regurgitation – are relatively uncommon in childhood, although they are the main cause of mortality from adolescence onwards ^(2, 5). Four systems (skeletal, central nervous system, ocular and cardiovascular) are affected in the case presented here; to date,

com eventuais complicações – dissecção, rotura e regurgitação aórtica severa – é pouco comum durante a infância, sendo contudo, a principal causa de mortalidade a partir da adolescência^(2,5). No caso apresentado, há envolvimento de quatro sistemas (esquelético, sistema nervoso central, ocular e cardiovascular), com manifestação dos sinais *major*, até o momento actual, apenas a nível dos sistemas esqueléticos (aracnodactilia e dolicoostenomelia) e sistema nervoso central (ectasia dural lombossagrada evidenciada pela tomografia axial computadorizada, da qual dispomos apenas do relatório, mas não de imagem).

A calcificação do anel mitral em idade inferior a 40 anos é uma condição rara, mesmo nos doentes com SMF. Na literatura estão descritos, até ao momento, apenas nove casos⁽⁹⁾, e aparentemente nenhum em doentes com idade inferior a 20 anos. Parece também, ser pouco comum, a associação entre a SMF e cardiopatia congénita, estando relatados quatro casos (dois persistência de canal arterial patente, um CIA encerrada cirurgicamente e um comunicação interventricular com encerramento espontâneo)⁽¹⁰⁾.

CONCLUSÃO

Neste caso estão presentes as manifestações da SMF a nível dos três sistemas habitualmente afectados. De referir que não mostrava, ainda, a nível cardiovascular as manifestações *major*, embora apresente duas peculiaridades da SMF: calcificação maciça e precoce do anel mitral e associação pouco usual com CIA *secundum*. Parece tratar-se de um caso esporádico, possivelmente devido a uma mutação de novo, já que não há história familiar.

there are major signs only in the skeletal system (arachnodactyly and dolichostenomelia) and the central nervous system (lumbosacral dural ectasia, as demonstrated by computerized axial tomography, for which we had access to only the report and not the image).

Mitral annulus calcification in individuals under 40 years old is uncommon, even in patients with MFS; only nine cases have been reported in the literature⁽⁹⁾, none apparently in patients aged under 20. An association between MFS and congenital heart disease also appears to be relatively rare, with four reported cases (two with patent ductus arteriosus, one ASD closed surgically, and one ventricular septal defect that closed spontaneously)⁽¹⁰⁾.

CONCLUSION

In this case, MFS was manifested in the three systems characteristically affected. The patient does not yet show major signs in the cardiovascular system, although she does present two unusual features of MFS: early and massive mitral annulus calcification and an association with ostium secundum ASD. This would appear to be a sporadic case, possibly due to a *de novo* mutation, since there is no family history of the syndrome.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

JOANA CORREIA
Serviço de Cardiologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto,
3000-075 COIMBRA, PORTUGAL
e-mail: joana.s.correia@oninet.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Channell K. Marfan Syndrome. <http://www.emedicine.com/orthoped/topic414.htm>.
2. Chen H. Marfan Syndrome. <http://www.emedicine.com/orthoped/topic1372.htm>.
3. Meijboom LJ, Nollen GJ, Mulder BJM. Prevention of Cardiovascular Complications in the Marfan Syndrome. *Vascular Disease Prevention* 2004;1:79-86.
4. Le Parc J-M. Marfan Syndrome. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-marfan.pdf>.
5. Schlant C R, Roberts C W. The Connective Tissue Diseases and the Cardiovascular System. In: Fuster V, Alexander R, O'Rourke R, eds. *Hurst's The Heart*. International Edition: The McGraw-Hill Companies, 2001;2157-77.
6. Pyeritz E R. Genetics and Cardiovascular Disease. In:

- Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001;1977- 2018.
7. Beighton P, De Paepe A, Danks D et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue. *Am J Med Genet* 1988;29:581-94.
8. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC et al. Revised diagnostic criteria of the Marfan Syndrome. *Am J Med Genet* 1996;69:21-24.
9. Kasper W, Limbourg P, Just H. Calcification of the mitral valve ring, a cardiac manifestation of Marfan's Syndrome. *Z Kardiol* 1977 Mar;66(3):116-20.
10. Figueiredo S, Martins E, Lima RM, et al. Manifestações Cardiovasculares no Síndrome de Marfan. *Rev Port Cardiol*