

Seio coronário sem teto em paciente com neurofibromatose do tipo 1

Unroofed coronary sinus in a patient with neurofibromatosis type 1

Luciano Pereira Bender¹, Maria Rita F. Meyer², Rafael Fabiano M. Rosa¹, Rosana Cardoso M. Rosa³, Patrícia Trevisan², Paulo Ricardo G. Zen²

RESUMO

Objetivo: Relatar a associação incomum entre neurofibromatose do tipo 1 (NF1) e seio coronário sem teto.

Descrição do caso: Menina de quatro anos e seis meses, hospitalizada para realização de cirurgia cardíaca. O problema cardíaco foi descoberto com quatro meses de vida. No exame físico, a paciente apresentava várias manchas café com leite no tronco e nos membros e efélides axilares e inguinais. O pai possuía alterações de pele semelhantes, sendo possível o diagnóstico de NF1. A avaliação cardíaca por meio do ecocardiograma revelou comunicação interatrial do tipo seio coronário sem teto. Esses achados cardíacos foram confirmados na cirurgia. O procedimento consistiu na reparação do defeito do septo atrial com pericárdio autólogo.

Comentários: A NF1 é uma doença autossômica dominante comum causada por mutações no gene *NF1*. Dentre os achados da NF1, os defeitos cardíacos congênitos são considerados pouco comuns. Na revisão da literatura, não houve associação entre a NF1 e o seio coronário sem teto, o qual é uma malformação cardíaca rara caracterizada pela comunicação entre o seio coronário e o átrio esquerdo, resultante da ausência parcial ou total do teto do seio coronário, representando menos de 1% dos casos de defeito do septo atrial. Mais relatos são importantes para determinar se essa associação é real ou apenas casual, já que a NF1 é uma condição comum.

Palavras-chave: neurofibromatose 1; manchas café com leite; cardiopatias congênicas; seio coronário/anormalidades; comunicação interatrial.

ABSTRACT

Objective: To report the uncommon association between neurofibromatosis type 1 (NF1) and unroofed coronary sinus.

Case description: Girl with four years and six months old who was hospitalized for heart surgery. The cardiac problem was discovered at four months of life. On physical examination, the patient presented several café-au-lait spots in the trunk and the limbs and freckling of the axillary and groin regions. Her father had similar skin findings, suggesting the NF1 diagnosis. The cardiac evaluation by echocardiography disclosed an atrial septal defect of unroofed coronary sinus type. This cardiac finding was confirmed at surgery. The procedure consisted of the atrial septal defect repair with autologous pericardium.

Comments: NF1 is a common autosomal dominant disorder caused by mutations in the *NF1* gene. Among the NF1 findings, congenital heart defects are considered unusual. In the literature review, there was no association between NF1 and unroofed coronary sinus, which is a rare cardiac malformation, characterized by a communication between the coronary sinus and the left atrium, resultant from the partial or total absence of the coronary sinus roof.

Instituição: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre – Porto Alegre, RS, Brasil

¹Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, Porto Alegre, RS, Brasil

²UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

³Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil

Endereço para correspondência:

Paulo Ricardo G. Zen

Rua Sarmiento Leite, 245, sala 403 – Centro

CEP 90050-170 – Porto Alegre/RS

E-mail: paulozen@ufcspa.edu.br

Fonte financiadora: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes)

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 8/2/2013

Aprovado em: 2/4/2013

It represents less than 1% of atrial septal defect cases. More reports are important to determine if this association is real or merely casual, since NF1 is a common condition.

Key-words: neurofibromatosis 1; cafe-au-lait spots; heart defects, congenital; coronary sinus/abnormalities; heart septal defects, atrial.

Introdução

A neurofibromatose do tipo 1 (NF1) (OMIM 162200)⁽¹⁾ é uma doença autossômica dominante, causada por mutações no gene *NF1*, localizado na região 17q11.2. A incidência é descrita como entre 1/2.000-7.800 nascimentos^(2,3). A NF1 é geralmente diagnosticada com base nos critérios clínicos do *National Institute of Health Consensus*⁽⁴⁾, que avalia a presença de achados como manchas café com leite, neurofibromas, efélides nas regiões axilares e inguinais e história familiar de um parente de primeiro grau com NF1. Dentre os achados da NF1, os defeitos cardíacos congênitos são incomuns^(5,6).

Este trabalho relatou a associação, ainda não descrita na literatura, entre NF1 e seio coronário sem teto.

Descrição do caso

Menina negra de quatro anos e seis meses, hospitalizada para correção cirúrgica de um defeito cardíaco. Era a única filha de um casal não consanguíneo, com 27 (mãe) e 23

anos (pai). A mãe teve três outras crianças hípidas de dois casamentos anteriores. Não havia história de doença cardíaca congênita na família. A mãe relatou ingestão ocasional de álcool durante a gravidez. Sífilis foi diagnosticada no quarto mês de gestação e tratada com penicilina. A gestante também apresentou perda de líquido amniótico durante a gestação. A criança nasceu de parto cesáreo, apresentação cefálica, prematura de 30 semanas, pesando 2075g, medindo 42,5cm, com perímetro cefálico de 31cm e Apgar no 1º e 5º minutos de 8 e 9, respectivamente. A criança chorou logo após o nascimento e não estava cianótica. A triagem para erros inatos do metabolismo foi normal. A cardiopatia congênita foi descoberta aos quatro meses de vida. O desenvolvimento neuropsicomotor foi normal e não havia problemas de comportamento.

No exame físico, aos quatro anos e seis meses de idade, a paciente apresentava peso de 17.500g (percentil 50-75), altura de 105cm (percentil 50-75) e perímetro cefálico de 48,5cm (percentil 2-50) (medidas antropométricas avaliadas conforme o *CDC Growth Charts* – http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_246.pdf). A paciente não era sindrômica, mas apresentava dismorfias que incluíam pregas epicânticas bilaterais, raiz nasal larga com nariz bulboso, palato alto, boca grande com lábios grossos, *pectus carinatum*, cúbito valgo e clinodactilia dos quintos dedos. Ao nível da pele, observaram-se várias (mais do que seis) manchas café com leite medindo cerca de 2-3cm no tronco e nos membros e efélides em regiões axilares e

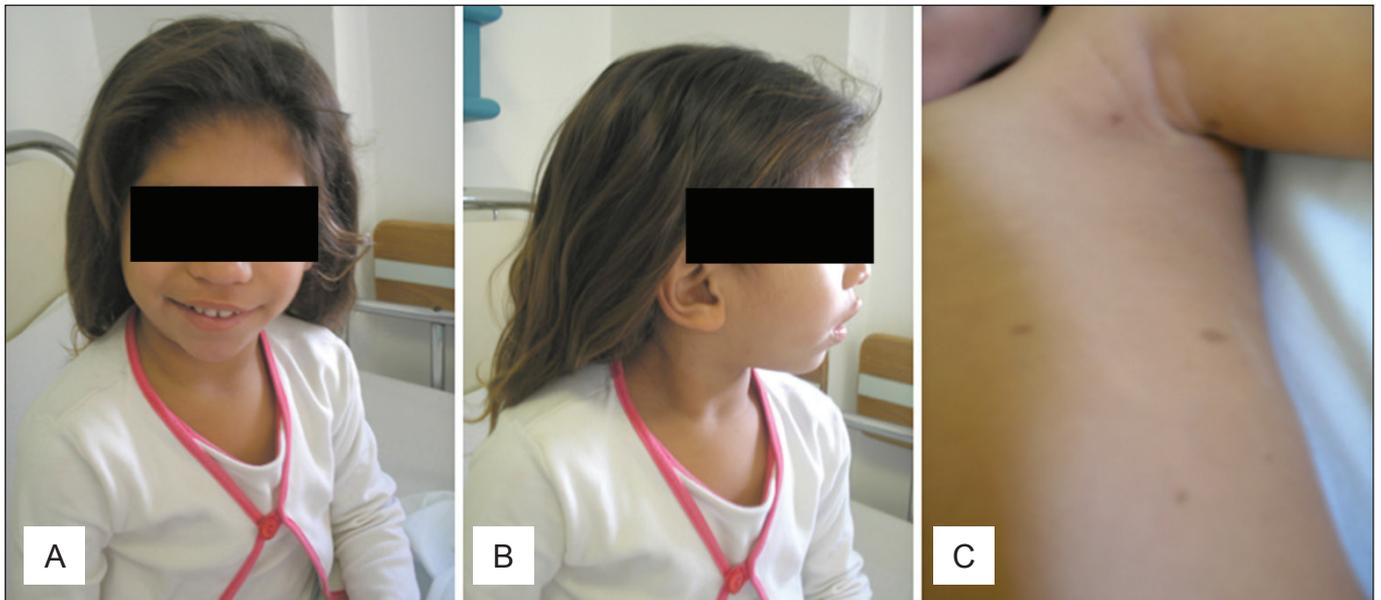


Figura 1 - Paciente aos quatro anos e seis meses de idade (A, B e C). Notar especialmente manchas café com leite e efélides axilares (C)

inguinais (Figura 1). A história familiar revelou que o pai apresentava achados cutâneos semelhantes (várias manchas café com leite e efélides em regiões axilares/inguinais). Isso possibilitou o diagnóstico de NF1, o qual também confirmado por avaliação dermatológica. O exame oftalmológico foi normal. A avaliação cardíaca da criança por meio de ecocardiografia revelou comunicação interatrial do tipo seio coronário sem teto. Não se observou persistência da veia cava superior esquerda. Esses achados cardíacos foram confirmados na cirurgia. O procedimento consistiu na reparação do defeito do septo atrial com pericárdio autólogo. A ultrassonografia abdominal e a radiografia de coluna foram normais. O cariótipo de alta resolução por bandas GTG e a pesquisa de microdeleção 22q11 por hibridação *in situ* fluorescente (usando a sonda *TelVysion TM TUPLE 1, Abbott Molecular Inc.*) também foram normais.

Discussão

O conjunto de achados clínicos apresentados pela paciente, juntamente com a história familiar, permitiram o diagnóstico de NF1⁽⁴⁾. A criança participou da amostra de Rosa *et al*⁽⁷⁾. Nesse estudo, dentre os 204 pacientes portadores de cardiopatia congênita, ela foi a única (0,5%) a apresentar o diagnóstico de NF1. Cabe ressaltar que não houve qualquer descrição de NF1 em pacientes com doença cardíaca congênita, mesmo em estudos com grandes amostras⁽⁸⁻¹²⁾. Talvez isso se relacione ao fato de que a NF1 é frequentemente diagnosticada na infância tardia⁽²⁾ e pacientes com cardiopatia congênita geralmente são diagnosticados mais cedo, devido à gravidade de suas malformações.

Malformações cardiovasculares também são incomuns em indivíduos com NF1. As frequências descritas na literatura geralmente variam de 0,4 a 6,4%⁽⁶⁾. Tedesco *et al*⁽⁵⁾ encontraram maior frequência (27%) de malformações cardiovasculares diagnosticadas por ecocardiografia em 48 pacientes com NF1. Dentre os defeitos cardíacos, a estenose pulmonar e a coarctação da aorta foram os mais comuns. Defeitos cardíacos conotrunciais, envolvendo a via de saída, e defeitos do septo atrioventricular apresentaram, aparentemente, baixa associação com NF1⁽⁵⁾. Na revisão de literatura, não houve associação entre NF1 e comunicação interatrial do tipo seio coronário sem teto. Lin *et al*⁽⁶⁾ relataram defeitos do septo atrial não especificados. Tedesco *et al*⁽⁵⁾ encontraram dois pacientes com defeito do septo atrial, ambos do tipo *ostium secundum*.

A comunicação interatrial do tipo seio coronário sem teto é uma malformação cardíaca rara, caracterizada pela comunicação entre o seio coronário e o átrio esquerdo, resultante da ausência parcial ou total do teto do seio coronário⁽¹³⁻¹⁶⁾. Essa comunicação representa menos de 1% dos defeitos do septo atrial, com frequência de 0,2 a 0,6 casos por 1.000 nascidos vivos⁽¹⁶⁾. O diagnóstico de seio coronário sem teto tornou-se possível após o advento da ecocardiografia. Antes disso, o diagnóstico só era realizado durante a cirurgia^(14,15). O seio coronário sem teto associa-se fortemente à persistência da veia cava superior esquerda⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Apesar da exposição pré-natal ao álcool, o caso apresentado não atende aos critérios diagnósticos para a síndrome alcoólica fetal⁽¹⁷⁾. No entanto, chama a atenção o fato de que a exposição pré-natal ao álcool também é igualmente associada a um risco aumentado (cerca de 25–50%) para um certo número de malformações cardíacas e, apesar de não haver predominância de um tipo, os defeitos do septo atrial são dos mais comuns^(13,17). Na presente revisão, no entanto, não houve relatos de exposição ao álcool associados com comunicação interatrial do tipo seio coronário sem teto.

Embora a paciente relatada atendesse aos critérios de diagnóstico para NF1 estabelecidos pela *National Institute of Health Consensus*⁽⁴⁾, ela poderia também apresentar alguma condição que fizesse parte do diagnóstico diferencial de NF1. A condição que mais chamou a atenção foi a síndrome de Legius (OMIM 611431)⁽¹⁾, uma doença genética também autossômica dominante caracterizada pela presença de máculas café com leite e efélides em regiões axilares e inguinais, mas sem neurofibromas. No entanto, indivíduos com a síndrome de Legius em geral também apresentam achados dismórficos variáveis como hipertelorismo, macrocefalia e lipomas, características não observadas na paciente descrita. Além disso, ao contrário da NF1, defeitos cardíacos congênitos não foram descritos em pacientes com a síndrome de Legius. Outra condição considerada no diagnóstico diferencial de NF1 é a síndrome de Watson (OMIM 193520)⁽¹⁾. No entanto, essa síndrome geralmente cursa com macrocefalia e baixa estatura. Além disso, o defeito cardíaco associado à síndrome é a estenose de válvula pulmonar. Há ainda uma condição autossômica dominante, cuja única manifestação clínica são várias manchas café com leite (OMIM 114030)⁽¹⁾, sem efélides das regiões axilares e inguinais. Devido à baixa probabilidade dessas condições no presente caso, o diagnóstico mais provável foi estabelecido como NF1.

O presente relato descreveu a associação incomum entre NF1 e defeito do septo atrial do tipo seio coronário sem teto. Mais estudos são importantes para determinar se essa associação é real ou meramente casual, já que a NF1 é uma condição comum. Talvez alguns pacientes relatados com NF1, ou até mesmo com exposição pré-natal ao álcool, e defeito septal atrial não especificado possam apresentar seio coronário sem teto.

No entanto, a probabilidade de que a NF1 e seio coronário sem teto aconteçam juntos ao acaso é de um em 1.000.000.000.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pela bolsa de estudos recebida.

Referências bibliográficas

1. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [homepage on the Internet]. Baltimore e Bethesda: BeMcKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine [cited 2013 March 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
2. Darrigo Jr LG, Bonalumi Filho A, D'Alessandro DS, Geller M. Neurofibromatosis type 1 in childhood: review of clinical aspects. *Rev Paul Pediatr* 2008;26:176-82.
3. Graziadio C, Lorenzen MB, de Moraes FN, Rosa RF, Zen PR, Raupp SF *et al*. Multiple central nervous system hyperintensities in a child with neurofibromatosis type 1. *Rev Paul Pediatr* 2011;29:694-8.
4. Autoria não referida. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45:575-8.
5. Tedesco MA, Di Salvo G, Natale F, Pergola V, Calabrese E, Grassia C *et al*. The heart in neurofibromatosis type 1: an echocardiographic study. *Am Heart J* 2002;143:883-8.
6. Lin AE, Birch PH, Korf BR, Tenconi R, Niimura M, Poyhonen M *et al*. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000;95:108-17.
7. Rosa RF, Pilla CB, Pereira VL, Flores JA, Golendziner E, Koshiyama DB *et al*. 22q11.2 deletion syndrome in patients admitted to a cardiac pediatric intensive care unit in Brazil. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1655-61.
8. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Boughman JA, Wilson PD, Brenner JI *et al*. Cardiac and noncardiac malformations: observations in a population-based study. *Teratology* 1987;35:367-78.
9. Grech V, Gatt M. Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study. *Int J Cardiol* 1999;68:151-6.
10. Hanna EJ, Nevin NC, Nelson J. Genetic study of congenital heart defects in Northern Ireland (1974-1978). *J Med Genet* 1994;31:858-63.
11. Pradat P. Noncardiac malformations at major congenital heart defects. *Pediatr Cardiol* 1997;18:11-8.
12. Amorim LF, Pires CA, Lana AM, Campos AS, Aguiar RA, Tibúrcio JD *et al*. Presentation of congenital heart disease diagnosed at birth: analysis of 29,770 newborn infants. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:83-90.
13. Stevenson RE, Hall JG. Human malformations and related anomalies. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
14. Ootaki Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, Oka S, Yoshida M, Hasegawa T. Unroofed coronary sinus syndrome: diagnosis, classification, and surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1655-6.
15. Cannavale G, Higgins CB, Ordovas KG. Unroofing the diagnosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26:841-2.
16. Chaturvedi A, Dubinsky TJ, Maki JH. MR findings of a rare defect, coronary sinus ASD. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:429-30.
17. Cassidy SB, Allanson JE. Management of genetic syndromes. 3rd ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2010.