

# Síndrome de Ehlers-Danlos Associada a Anomalias de Artérias Pulmonares e Sistêmicas

Domingos Othero Lopes<sup>1</sup>, Júlio Batista Cota Pacheco<sup>2</sup>, José Armando Mangione<sup>3</sup>, Marcos Batista Reis<sup>4</sup>

**RESUMO:** A síndrome de Ehlers-Danlos é um distúrbio hereditário raro do tecido conjuntivo resultando em grande flexibilidade das articulações, hérnia inguinal, aumento da elasticidade da pele e lesões do sistema cardiovascular, envolvendo o coração e artérias sistêmicas e pulmonares. Neste artigo relata-se o caso de um menino com diagnóstico prévio da síndrome que em avaliação pré-operatória de hérnia inguinal tinha sintomas de dispnéia e sopro; ao ecocardiograma Doppler foram observados sinais de estenose do ramo esquerdo da artéria pulmonar. A angiografia pulmonar confirmou anomalias significativas e foi realizada angioplastia; entretanto, o paciente voltou a ter sintomas sendo então realizado tratamento cirúrgico. O paciente evoluiu com melhora clínica significativa e modificação do padrão de fluxo das artérias pulmonares avaliado pela ecocardiografia Doppler.

**Descritores:** Síndrome de Ehlers-Danlos; Artéria Pulmonar; Ecocardiografia, Doppler.

**SUMMARY:** The Ehlers-Danlos Syndrome is a rare hereditary disease resulting in large flexibility of joints, inguinal hernia, increase of elasticity of the skin and cardiovascular lesions. In this paper is reported the history of a 5 year old boy with previous diagnosis of the syndrome; during evaluation for inguinal hernia surgical treatment he presented with symptom of dyspnea and a systolic murmur. Doppler echocardiography shows signs of left pulmonary artery stenosis. Angiography confirmed the significant anomalies of both pulmonary arteries and angioplasty was performed; however, the patient became symptomatic again and surgical treatment had to be performed. After that the patient had significant improvement of the symptoms and Doppler echocardiography showed better pattern of flow velocity profile.

**Descriptors:** Ehlers-Danlos Syndrome; Anomalies of Systemic And Pulmonary Arteries; Doppler Echocardiography.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Ehlers-Danlos (SED) é um distúrbio hereditário raro do tecido conjuntivo resultando em grande flexibilidade das articulações, hérnia inguinal, aumento da elasticidade da pele e lesões do sistema cardiovascular como comunicação interventricular perimembranosa e prolapso das valvas mitral ou tricúspide<sup>1,2</sup>. Esta alteração genética geralmente determina anormalidades das fibras do colágeno e pode evoluir com a formação de aneurismas, rupturas vasculares e fistulas artério-venosas, assim como estenoses vasculares sistêmicas graves<sup>3,4,5</sup>. O acometimento das artérias

pulmonares é um fenômeno raro e invariavelmente associado com altas taxas de morbidade e mortalidade<sup>6</sup>. Neste artigo foi descrito o caso de um menino com síndrome de Ehlers-Danlos com anomalias das artérias pulmonares cujo diagnóstico foi inicialmente suspeitado pela ecocardiografia Doppler e confirmado pela angiografia.

## RELATO DO CASO

Cinco anos de idade, sexo masculino, com diagnóstico prévio de SED, procurou o consultório médico para avaliação pré-operatória de correção de hérnia inguinal à direita. Durante a investigação

### Instituição:

Clínica de Cardiologia Cota Pacheco

### Correspondência:

Júlio Batista Cota Pacheco  
Clínica de Cardiologia Cota Pacheco  
Av. Braz de Pina 455 - Vitória  
Mogi das Cruzes - SP

1. Médico do serviço de cardiologia da clínica Cota Pacheco
2. Mestrando em Cardiologia e Engenharia de Biomedicina pela U.M.C
3. Doutor em medicina interna pela Unicamp, Professor titular de cardiologia-U.M.C
4. Doutor em Anestesiologia pela U.S.P

Recebido em: 03/05/2005 - Aceito em: 30/08/2005

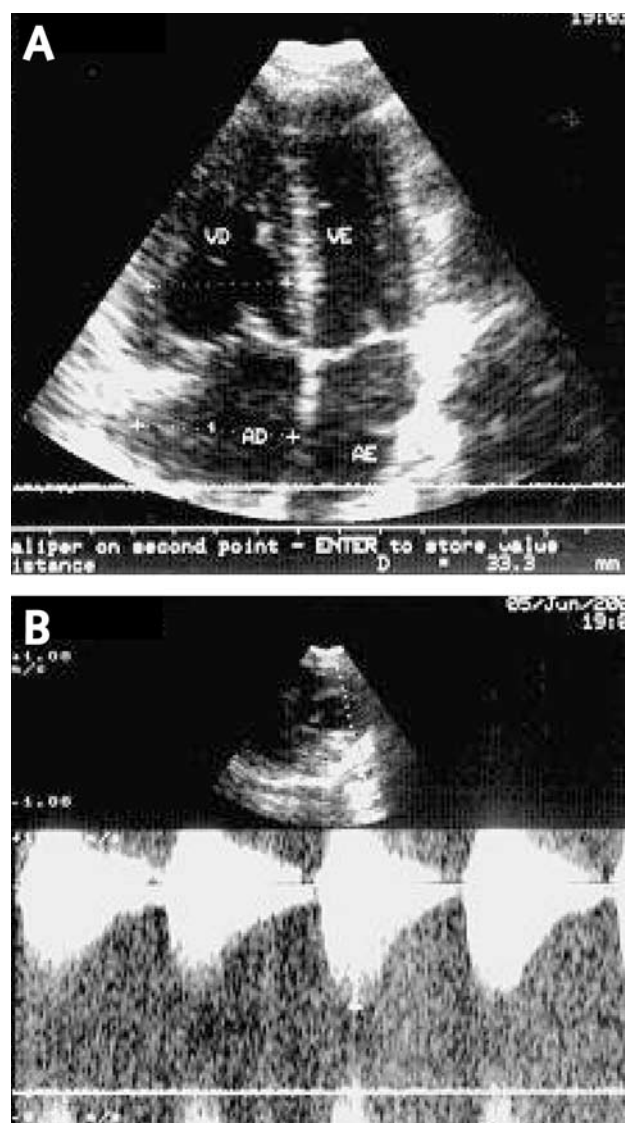
clínica, os pais do menor revelaram quadro de cansaço aos pequenos esforços desde os três anos de idade quando começou a andar. Evoluiu neste período com sucessivas infecções respiratórias e cefaléia frontal episódica e de difícil controle medicamentoso, em uso de Tegretol. Ao exame clínico foi auscultado sopro sistólico contínuo na área pulmonar, irradiando-se para a região dorsal paravertebral esquerda. O eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal, frequência cardíaca de 80 bpm e ondas T negativas de V1 a V4 e isodifásicas em V5 e V6.

A ecocardiografia Doppler demonstrou *situs solitus*, concordâncias atrioventricular e ventrículo-arterial, septos interatrial e interventricular íntegros, hipertrofia e dilatação das câmaras direitas, função sistólica global do ventrículo esquerdo normal, tronco da artéria pulmonar e ramos direito e esquerdo dilatados, com imagens sugestivas de redução do diâmetro em alguns segmentos a partir da origem dos ramos. O Doppler contínuo demonstrou, no plano paraesternal transversal, gradiente sistólico máximo na artéria pulmonar esquerda de 69 mmHg e médio de 38 mmHg, com persistência de gradiente de pressão durante a diástole (Figura 1).

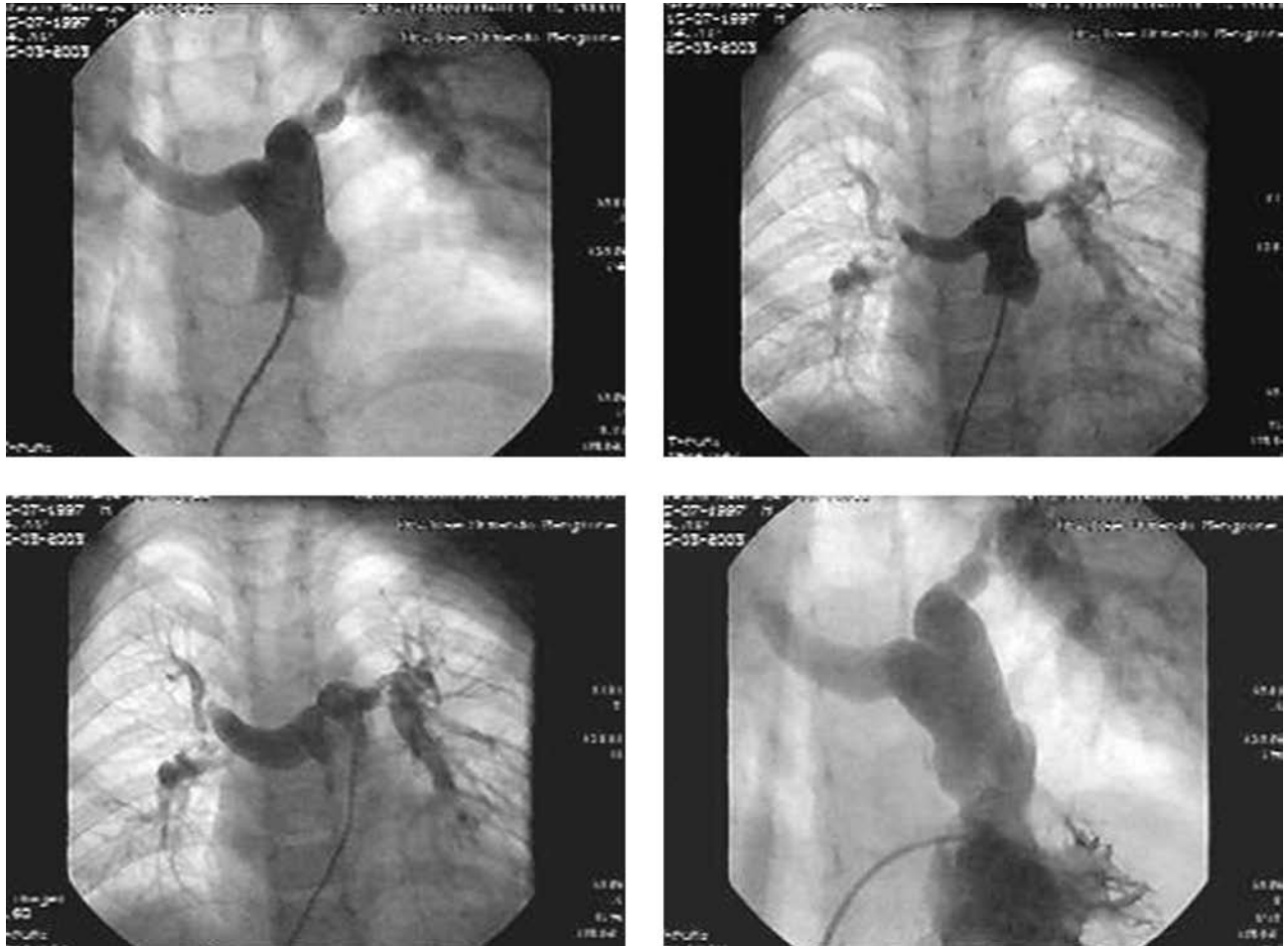
Os exames laboratoriais revelaram: hemoglobina de 11.4mg/dl, hematócrito de 33%, velocidade de hemossedimentação de 33 mm, ASLO < 200mg/dl, creatinina de 1,2mg/dl, uréia de 20mg/dl, glicemia de jejum de 110 mg/dl, sódio de 140mg/dl e potássio de 3,0 mg/dl. A tomografia de tórax diagnosticou complexo de fibrose pleuro-pulmonar na língula e vascularização pulmonar com distribuição habitual. Durante investigação neurológica a angio-ressonância magnética de crânio evidenciou alongamento e tortuosidade das artérias dos sistemas carotídeos e vértebro-basilar, e segmentos estenosados nas artérias cerebrais médias bilateralmente. O exame de "scan duplex" das artérias renais não evidenciou anormalidades. A cineangiografia pulmonar evidenciou estenose grave da artéria pulmonar esquerda e hipoplasia acentuada dos ramos pulmonares direitos (Figura 2). O paciente foi submetido a angioplastia por cateter-balão de artéria pulmonar esquerda sem

colocação de "stent" porque a anatomia foi considerada desfavorável (Figura 3). Logo após a angioplastia por balão houve melhora dos sintomas, mas quatro meses após o paciente voltou a queixar-se de falta de ar e cansaço, sendo então optado por cirurgia para ampliação das artérias pulmonares estenosadas. Evoluiu com melhora importante da sintomatologia no pós-operatório.

Realizou ecocardiograma Doppler de controle no pós-operatório que evidenciou redução das dimensões das cavidades direitas, função sistólica



**Figura 1.** Ecocardiograma realizado no pré-operatório. A: imagem no plano apical quatro-câmaras demonstrando dilatação discreta das cavidades direitas. B: Curva de velocidade de fluxo da artéria pulmonar esquerda obtida com Doppler contínuo.



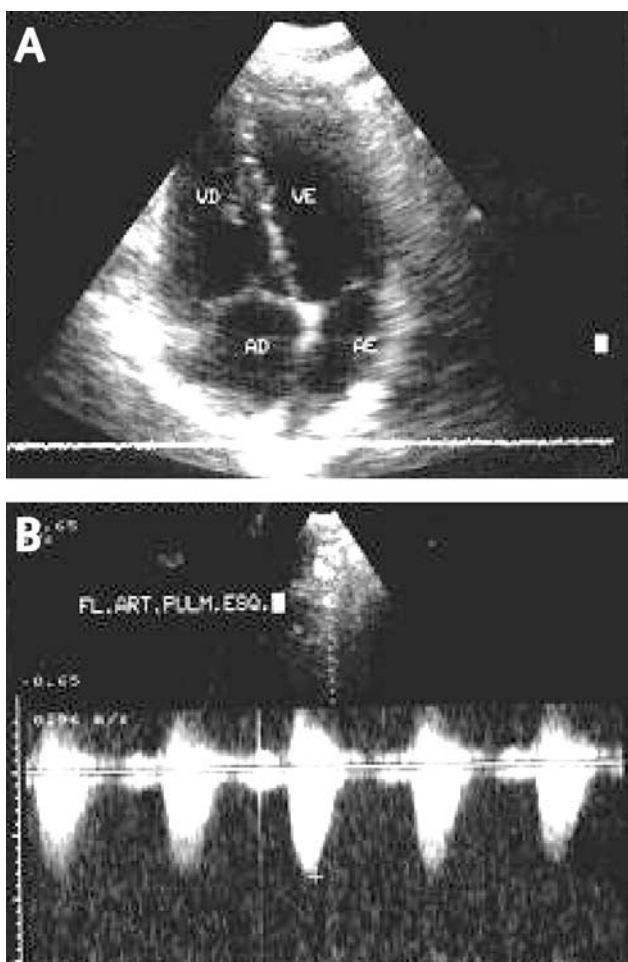
**Figura 2.** Angiografia das artérias pulmonares. Após a infusão de contraste foram observadas anomalias difusas caracterizadas por dilatação do tronco pulmonar e áreas de estenose, dilatação e hipoplasia dos ramos direito e esquerdo distais.



**Figura 3.** Angiografia com dilatação por balão da artéria pulmonar esquerda. A: Corte angiográfico de artéria pulmonar esquerda com posicionamento do balão; B: Insuflação do balão; C: Após insuflação do balão com ampliação da luz da artéria pulmonar esquerda.

de ambos os ventrículos preservadas e melhora dos padrões hemodinâmicos em ramos pulmonares; gradiente de pressão residual entre o tronco pulmonar e o ramo esquerdo de 6,8 mmHg, entre o tronco pulmonar e o ramo direito de 3,7mmHg, e na valva pulmonar de 5,8mmHg (Figura 4).

No 90º dia de pós-operatório o paciente retornou para avaliação clínica e referia melhora significativa dos sintomas de cansaço e da falta de ar. Realizou teste de esforço em esteira ergométrica com velocidade de 1,7 mph e 10% de inclinação e concluiu 6 minutos de esforço. Referiu apenas cansaço em membros inferiores.



**Figura 4.** Ecodopplercardiograma realizado no pós-operatório. A: Plano apical 4 câmaras demonstrando redução das dimensões das cavidades direitas em relação ao exame anterior. B: Curva espectral pelo Doppler contínuo da artéria pulmonar esquerda demonstrando sensível redução do gradiente sistólico (12mmHg).

## DISCUSSÃO

Cita-se na literatura mundial o trabalho de Schwalbe<sup>7</sup>, publicado em 1909 e o trabalho de Oppenheimer<sup>5</sup>, em 1938 que, descreveu com detalhes histológicos, estenoses vasculares periféricas múltiplas em ambos os pulmões. Keith *et al*<sup>6</sup> descreveram que em 80 % dos casos, as estenoses do tronco da artéria pulmonar e de seus ramos associam-se com malformações cardiovasculares, existindo vários fatores causadores das estenoses das artérias pulmonares, mas não se sabendo o modo como atuam. De maneira geral, admite-se seu caráter congênito, por se associarem na grande maioria das vezes, a outras mal formações cardiovasculares e ausência, em estudos histológicos, de elementos que atestem seu caráter adquirido. Keith *et al*<sup>6</sup> encontraram esta anomalia em 18 casos, com antecedentes de rubéola materna (11 casos), surdez (1 caso), ausência de fator mórbido associado (2 casos), alterações cromossômicas (1 caso) e consanguidade (2 casos). Acredita-se que a rubéola contraída pela mãe durante a gravidez, seja causadora das estenoses das artérias pulmonares em aproximadamente 20% a 30% dos casos, podendo manifestar-se com múltiplas alterações em artérias pulmonares centrais, hilares e periféricas.

As estenoses pulmonares periféricas também estão associadas freqüentemente com a estenose aórtica supralvar nos pacientes com a forma familiar da rubéola congênita ou em pacientes com a síndrome de Willians (estenose supralvar aórtica, debilidade mental), na hepatite materna da gravidez, na SED<sup>4</sup>, sendo difícil definir os processos tóxicos, metabólicos, cromossômicos, ou de outra natureza que, ocasionalmente, possam atuar nas paredes vasculares causando as mesmas patologias descritas acima. A degeneração medial cística parece ser uma característica intrínseca dos defeitos hereditários do tecido conjuntivo, especialmente em síndrome de Marfan e SED<sup>1,3</sup>. As estenoses das artérias pulmonares podem assumir diversas formas, caracterizando-se por estreitamento tubular cilíndrico na ramificação dos ramos hilares, principalmente, e periféricos direito e esquerdo da artéria pulmonar. Estenoses ou estreiti-

tamentos únicos ou múltiplos podem não causar distúrbios hemodinâmicos apreciáveis. Somente a percepção de sopros na área pulmonar, nas axilas, no dorso e a utilização adequada de exames complementares podem auxiliar no diagnóstico. Para que haja sobrecarga sistólica do ventrículo direito é necessário que pelo menos 60% do leito vascular pulmonar esteja comprometido por uma estenose no tronco da mesma ou mais de um de seus ramos, em ambos os lados. As alterações localizadas somente no orifício ou no curso da artéria pulmonar direita ou esquerda<sup>8</sup> ou apenas nos ramos hilares ou principais de um pulmão, geralmente não causam sobrecarga sistólica do referido ventrículo. O leito vascular do pulmão contralateral estando íntegro, é suficiente para manter normal a resistência vascular pulmonar global. Nessas circunstâncias, um pulmão torna-se isquêmico e o outro recebe, por vicariância, a maior parte do débito do ventrículo direito, estando, portanto, sujeito às infecções viróticas e bacterianas. Estenoses graves podem prejudicar todo o leito vascular pulmonar bilateralmente, e causar intensa hipertrofia e dilatação das câmaras direitas. Raramente a hipertrofia infundibular no ventrículo direito é progressiva e resulta em crises com intensificação da cianose.

Intervenções seletivas com contraste no ventrículo direito, no tronco da artéria pulmonar ou em seus ramos, permitem a análise precisa da gravidade, localização e extensão das estenoses e das dilatações pós e pré estenóticas. O sangue contrastado molda a morfologia vascular, mostrando as dificuldades e a melhor forma de abordagem terapêutica.

A estenose uni ou bilateral leve a moderada da artéria pulmonar não necessita de cirurgia; numerosas áreas estenóticas não são passíveis de correção cirúrgica, mesmo com a técnica intra-operatória com cateter balão. A obstrução grave mas bem localizada no tronco da artéria pulmonar ou de seus ramos principais, pode ser contornada com um enxerto ou desvio tipo "bypass". A eficácia e a segurança da implantação de dispositivos para dilatar as estenoses dos vasos aguardam experimentação<sup>9</sup>. A história

natural de estenose pulmonar periférica não está bem esclarecida ainda. A obstrução pode se agravar pelo crescimento discrepante entre a área estenótica e as porções normais da árvore arterial pulmonar ou como resultado de um aumento do débito cardíaco, especialmente durante a adolescência. Em um estudo histopatológico da artéria pulmonar submetida a angioplastia por balão, a camada adventícia vascular permaneceu intacta em todos os casos estudados, menos de 7 dias após o procedimento<sup>10</sup>. Dois meses após, a maioria dos pacientes teve re-estenose. A opção pela colocação de "stents" ou pelo procedimento cirúrgico, com ampliação das artérias principais dos pulmões, parecem melhores do que a angioplastia simples por balão<sup>8,11</sup>.

A estenose dos ramos das artérias pulmonares não é uma lesão congênita incomum<sup>12,13</sup>, e pode ser identificada em aproximadamente 4% das crianças no momento da cateterização cardíaca. O estudo de Tinker *et al*<sup>12</sup> realizou avaliação em 10 pacientes com diagnóstico de estenose da artéria pulmonar confirmados pelo estudo hemodinâmico e constataram que apenas 5 pacientes foram diagnosticados pelo ecodopplercardiograma, revelando claramente a dificuldade diagnóstica por esta técnica. Vale salientar que no presente relato de caso, os sintomas clínicos e o sopro indicaram a ecocardiografia, que demonstrou a existência de estenose de ramos pulmonares com dilatação das cavidades direitas, o que levou à continuidade da investigação, confirmação angiográfica das lesões e tratamento posterior.

Os achados deste relato de caso demonstram a possibilidade de detectar estenose da artéria pulmonar esquerda com o ecocardiograma Doppler bidimensional com mapeamento de fluxo em cores. Os cortes paraesternal curto e subcostal são usados para visibilizar a artéria pulmonar proximal. Os cortes supraesternal e supraclavicular podem visibilizar segmentos das artérias pulmonares esquerda e direita. Ramos periféricos desta artéria são dificilmente visibilizados pela ecocardiografia. Apesar desta limitação, muitas doenças com comprometimento dos ramos pulmonares mais distais, inacessíveis à ecocardiografia, podem ter

comprometimento dos segmentos mais proximais. Este relato de caso demonstra que qualquer anormalidade de fluxo na artéria pulmonar principal ou nos segmentos iniciais dos seus ramos, devem ser cuidadosamente pesquisados na busca de anormalidades. Defeitos adicionais que compõem a gravidade da estenose arterial pulmonar, assim

como as lesões associadas dentro do quadro síndrômico, levam à necessidade de continuar o estudo por métodos complementares para uma melhor decisão terapêutica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Gardner RJ, Sutherland GR. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. New York: Oxford University Press, 1989.
02. Olaosebikan A, Wolf B. Ehlers-Danlos syndrome in a Zimbabwean child. *Cent Afr J Med* 1993; 39:20-2.
03. Byers PH. Disorders of collagen biosynthesis and structure. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The metabolic basis of inherited disease*. 6<sup>th</sup> ed. New York: McGraw - Hill Book Co, 1989.
04. Lees M, Menashe M, Sunderland C. Ehler-Danlos syndrome associated with multiple pulmonary artery stenosis and tortuous systemic arteries. *J Pediatr* 1960; 21:116-25.
05. Oppenheimer EH. Partial atresia of the main branches of pulmonary occurring in infancy and accompanied by calcification of pulmonary artery and aorta. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1938; 63:261-72.
06. Keith JD, Rower RD, Vlad P. *Stenosis of pulmonary arteries in heart disease and childhood*. New York: MacMillan Co, 1967. p.584-97.
07. Schwalbe E. *Morphologie des Missbildungenem Jena: Gustav Fischer, 1909*.
08. Lawrence LL, D'Silva JL, Gasl BM, Dillon RF. Stenosis of the right main pulmonary artery. *Clinical, angiographic, and catheterization findings in ten patients*. 1960; 21: 116-25.
09. Mullins CEO, Laughlin MP, Vick W, Mayer DC, Myers TJ, Kearney DL et al. Implantation of balloon – expandable intravascular grafts by catheterization in pulmonary arteries and systemic veins. *Circulation* 1988; 77:188.
10. Lock G E, Castenada Zuniga WR, Fuhrman BP, Boss JL. Balloon dilation angioplasty of hypoplastic and stenotic pulmonary arteries. *Circulation* 1983; 67:962-7.
11. Trant CA Jr, Laughlin MPO. Cost– effectiveness analysis of stents, balloon angioplasty, and surgery for the treatment of branch pulmonary artery stenosis. *Pediatric Cardiology* 1971; 18:339-44.
12. Tinker DD, Nanda NC, Harris JP, Manning JÁ - Two dimensional echocardiographic identification of pulmonary artery branch stenosis. *Am J Cardiol* 1982; 50:814-20.
13. Rivera IR, Gomes L, Moisés VA, Silva CC, Andrade JL, Carvalho AC. Anomalias vasculares arteriais múltiplas em recém-nascido: diagnóstico ecocardiográfico e angiográfico. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75:137-40.