

Síndrome de Marfan

Camilla Worthon Leal Cantarino ¹

Victoria Pinho Tavares Rittershausen ¹

Manuela Mattoso Mocelin ²

Prof. Dra. Dionne da Encarnação Lorena ²

Prof. Dra. Neide Lemos de Azevedo ³

Resumo: Pretende-se neste artigo abordar os aspectos teóricos demonstrados por diversas pesquisas científicas a respeito da Síndrome de Marfan. O foco do presente trabalho é demonstrar as principais alterações clínicas, diagnóstico, patogênese molecular, manejo clínico e genético e as possíveis formas de aconselhamento genético. Trata-se, portanto, de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada através de consulta a artigos científicos e livros selecionados, com a intenção de fornecer uma compreensão integrada dos aspectos mais importantes da Síndrome de Marfan.

Abstract: This article intends to address the theoretical aspects demonstrated by several scientific research about Marfan's Syndrome. The focus of the present work is to demonstrate the main clinical alterations, diagnosis, molecular pathogenesis, clinical and genetic management and also the possible forms of genetic counseling. It is, therefore, a bibliographic review based on specialized literature through consultation with scientific articles and selected books with the intention of providing an integrated understanding of the most important aspects of Marfan's Syndrome.

¹ Graduanda do 4º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques

² Graduanda do 2º ano do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques

³ Professora da Disciplina de Morfologia Funcional 1 da Escola de Medicina Souza Marques

Introdução

Epidemiologia

A Síndrome de Marfan (SM) tem uma distribuição geográfica global, afetando igualmente ambos os sexos. A incidência da síndrome “clássica” é de 2-3 casos por 10.000 indivíduos. Este valor pode, no entanto, estar subestimado uma vez que o espectro das manifestações clínicas é muito variado e inclui características comumente encontradas na população geral. A SM envolve tipicamente o sistema cardiovascular, músculo esquelético e os olhos, mas pode também atingir o aparelho respiratório, o sistema nervoso central e a pele (LEBREIRO et al, 2010).

Manifestações clínicas

As manifestações cardiovasculares são de longe as mais preocupantes e fatais nestes doentes. São também importantes na medida em que vão determinar em grande parte o prognóstico dos pacientes (CRUZ et al, 2019). As duas características cardiovasculares mais comuns na SM são prolapso de válvula mitral e dilatação da aorta ascendente. Essas duas podem resultar em regurgitação mitral, enquanto a segunda pode resultar em regurgitação aórtica e predisposição a dissecação aórtica e ruptura (BARRETO et al, 2002). As alterações da válvula mitral são muitas vezes as manifestações mais precoces e, ao condicionarem insuficiência valvular grave, constituem a principal causa de mortalidade na infância. A disfunção da válvula aórtica é habitualmente uma ocorrência tardia e é interpretada como sendo secundária à dilatação da raiz da aorta (LEBREIRO et al, 2010).

A dilatação aórtica ocorre mais frequentemente nos Seios de Valsalva, mas pode aparecer em qualquer segmento da aorta. A dilatação típica da raiz aórtica pode ser explicada pelo fato de ser nesta zona onde se encontra um maior número de fibras elásticas. O envolvimento das válvulas auriculoventriculares é comum, onde o prolapso da válvula mitral apresenta uma prevalência que varia de 50-80% em doentes com esta patologia quando comparado com 2% da população geral. Na SM existe maior atingimento dos

dois folhetos ou do folheto anterior da válvula mitral. Estes são ainda muito mais espessos, finos e longos (CRUZ et al, 2019).

As manifestações musculoesqueléticas encontram-se na vanguarda da expressão clínica nestes doentes sendo as mais características: aracnodactilia, a estatura elevada com extremidades longas e desproporcionais quando comparadas com o tronco (dolicoestenomelia), escoliose, deformidades da caixa torácica, palato arqueado com sobreposição dentária e hiperflexibilidade articular (CRUZ et al, 2019). A altura média na SM é maior do que nos familiares não afetados ou da população em geral, conforme a média para o mesmo sexo, idade, raça e fatores culturais (BARRETO et al, 2002).

O sinal mais frequente na SM é a aracnodactilia, aqui entendida no seu sentido original: a presença de dedos longos e delgados, semelhantes a patas de aranha. Para aferição desse sinal, pode ser utilizado o índice metacarpiano, o sinal do punho e o do polegar. O índice metacarpiano é a média da divisão entre comprimento e largura dos metacarpos; o sinal do punho é positivo quando usando o polegar e o 5º dedo para circundar o punho do membro superior oposto, as falanges distais desses dois dedos se sobrepõem; o sinal do polegar é positivo quando o polegar é capaz de projetar-se além da borda ulnar através da mão fechada (SOBRINHO, 1995). Essas manobras estão sujeitas a interpretação do observador e podem refletir a frouxidão longitudinal da mão em lugar de aracnodactilia (BARRETO et al, 2002).

O aumento do comprimento dos membros pode ser estimado pelo cálculo do comprimento do membro inferior (do ramo púbico até o chão) dividido pelo comprimento do membro superior (altura menos o comprimento do membro inferior). Esta relação envergadura/altura, varia com a idade durante o crescimento normal, mas na pessoa afetada pela SM é normalmente abaixo da média para idade, raça e sexo. A relação envergadura/altura pode ser exagerada devido a alterações promovidas pela escoliose ou cifose anormal (BARRETO et al, 2002).

Deformidades torácicas são comuns pois, como as costelas também têm seu crescimento longitudinal acelerado, o tórax acaba por assumir um

formato alongado. Esse crescimento anormal pode determinar peito carenado ou escavado, sendo mais comum esse último. Além dessas duas anomalias mais comuns, não raramente surge assimetria torácica por crescimento costal assimétrico (SOBRINHO, 1995).

A flexibilidade articular está frequentemente presente, mas tem pouca especificidade diagnóstica. Os dedos, cotovelos e joelhos são geralmente hiperextensivos nestes pacientes. A frouxidão dos ligamentos carpais produz pés planos (com ou sem calcâneo plano valgo). Alguns pacientes demonstram extensão limitada ou contração congênita inequívoca, normalmente dos dedos ou cotovelos, que podem coexistir com frouxidão de outras articulações. Esta flexibilização articular pode conduzir a deslocação periódica, geralmente da primeira articulação metacarpo-falangiana e da rótula. A frouxidão do tornozelo e do pé produz instabilidade e várias deformidades dos pés (BARRETO et al, 2002).

A escoliose é a anormalidade de coluna vertebral mais habitualmente encontrada na SM, podendo acometer qualquer ponto da coluna tóraco-lombar. O padrão mais comumente encontrado nos pacientes com SM é uma dupla curva primária destro-torácica/sinistrolombar. Podem ocorrer ainda cifose tóraco-lombar, retificação da cifose torácica, espondilolistese e platispondilia. A retificação da cifose torácica, associada a escoliose, por vezes progride a ponto de diminuir sensivelmente o diâmetro ântero-posterior do tórax, o que reflete na piora da situação cardiovascular (SOBRINHO, 1995).

O palato duro é frequentemente estreito e altamente arqueado (descrito como “gótico”) e causa apinhamento dos dentes. Já a retrognatia é comum e contribui para a má oclusão dentária e para a predisposição de apneia obstrutiva e distúrbios do sono (BARRETO et al, 2002).

As principais manifestações oculares são a subluxação do cristalino, a miopia e o deslocamento de retina (RIBEIRO et al, 2019). O deslocamento do cristalino pode ser uni ou bilateral e ocorrer em qualquer direção, embora tipicamente, seja um deslocamento superior. O aumento do comprimento axial do globo ocular, que conduz a miopia e uma maior propensão para deslocamento da retina é outra das possíveis manifestações da SM

(LEBREIRO et al, 2010). Assim como o glaucoma, a prevalência de deslocamento da retina aumenta com a extração do cristalino. O estrabismo acontece em aproximadamente 20% dos casos sendo que a metade desses apresenta exotropia. Uma predisposição para o desenvolvimento de cataratas é um fenômeno que está cada vez mais evidente, principalmente com indivíduo apresentando uma maior expectativa de vida (BARRETO et al, 2002).

O envolvimento pulmonar pode resultar das alterações esqueléticas, como da deformação grave do esterno ou da coluna vertebral, que podem condicionar um padrão ventilatório restritivo. As alterações do parênquima incluem o desenvolvimento de bolhas (apicais) e pneumotórax espontâneo, algumas vezes recorrente (LEBREIRO et al, 2010).

A ectasia dural, na SM, é geralmente assintomática, porém pode apresentar sintomas neurológicos como dor lombar, dor de cabeça, dor nos membros inferiores parestesias, dor genital e retal que são exacerbadas ao levantar-se. Pode ser acompanhado por espondilolistese, escoliose e meningocele sacral anterior, este último pode se manifestar como uma massa pélvica. A ectasia dural ou dilatação do saco dural, com aumento consecutivo do canal medular, em qualquer segmento ao longo da coluna vertebral, geralmente ocorre nas regiões lombar e sacral inferiores, com afinamento do córtex dos pedículos e das lâminas das vértebras, alargando os neuroforames ou a presença de uma meningocele anterior (PICHOTT et al, 2020).

Em doentes com SM, ao contrário de outras doenças do tecido conjuntivo, as lesões cutâneas não são usuais. A manifestação mais comum, que afeta cerca de dois terços dos doentes é o aparecimento de estrias atróficas em locais não associados a distensão cutânea, como nos ombros (LEBREIRO et al, 2010).

Diagnóstico

Como em todas as síndromes de diagnóstico predominantemente clínico e com marcante variabilidade de sinais, é grande a descrição de casos atípicos e de doenças com manifestações ditas “marfanóides”, ocasionando

frequentemente dificuldades diagnósticas. O diagnóstico molecular permanece restrito a uns poucos centros de referência. Além disso, o quadro formado pela análise molecular de pacientes com SM tem sido frustrante (SOBRINHO, 1995).

O diagnóstico é, essencialmente, multidisciplinar, embora deva ser coordenado por um médico generalista com sólidos conhecimentos sobre a doença. Deve ser realizado, em todo o paciente sob suspeita, os seguintes exames que, aliados à história familiar, permitem confirmar ou excluir o diagnóstico em 90% dos casos: antropometria completa, exame oftalmológico acurado com lâmpada de fenda, RX de tórax (para visualização de coluna e esterno) e ecocardiografia. A essa lista seria interessante acrescentar a tomografia computadorizada axial de coluna lombossacra, devido à alta especificidade do achado de ectasia dural (SOBRINHO, 1995).

Cada um dos achados clínicos da SM ocorre com uma frequência variável na população em geral. Ocasionalmente, muitos ocorrerão juntos, ao acaso, ou sozinhos. Para determinar se essas pessoas são afetadas pela SM, alguma outra doença sistêmica do tecido conjuntivo ou uma síndrome não esclarecida, mais diagnósticos confiáveis devem ser feitos na presença de manifestações que são, sozinhas, incomuns na população em geral, porém, comuns na Síndrome de Marfan (subluxação do cristalino, dilatação ou dissecação da aorta, ectasia dural) do que nos achados mais brandos (miopia, prolapso mitral, estatura elevada, frouxidão articular e aracnodactilia) (BARRETO et al, 2002). O diagnóstico depende da identificação de um conjunto de critérios clínicos, revistos em 1996, designados por critérios de Ghent. Para que se estabeleça o diagnóstico de SM é necessária a presença de um critério maior em, pelo menos, dois sistemas e o envolvimento de um terceiro; se houver história familiar/genética é necessária a presença de um critério maior num sistema e envolvimento de um segundo sistema (LEBREIRO et al, 2010).

Paciente	<p>Se história familiar é negativa: 2 órgãos/sistemas com critério maior + comprometimento de 3º órgão/sistema</p> <p>Se história genética/familiar é positiva: critério maior em um órgão/sistema + comprometimento de 2º órgão/sistema</p>
Para familiares do paciente	Presença de um critério maior em história familiar + 1 critério maior em órgão/sistema + compromisso de 2º órgão/sistema

Tabela 1: requisitos para o diagnóstico de Síndrome de Marfan (PAMELA et al, 2006).

Aspecto avaliado	Critério maior	Critério menor
<p>História familiar/genética</p> <p>(Critério maior positivo: história familiar positiva)</p>	<p>Pai-filho-irmão que satisfazem os critérios diagnósticos genéticos de Marfan de forma independente, presença de mutação FBN1 causando Marfan ou haplótipo em torno do FBN1, herdado por descendência conhecida por estar associado ao diagnóstico de Marfan familiar.</p>	Não há.

<p>Sistema esquelético</p> <p>(0Critério maior positivo: história familiar positiva</p> <p>Sistema comprometido: 2 critérios maiores ou 1 critério maior e 2 menores)</p>	<p>Peito carenado ou peito escavado que necessita de cirurgia, menor relação segmento superior/inferior ou envergadura/altura > 1,05, sinal do punho, escoliose > 20° ou espondilolistese, menor extensão do cotovelo (<170°), pé plano, algum grau de protusão acetabular.</p>	<p>Peito escavado moderado, hipermotilidade articular, palato em ogiva com dentes apinhados, aparência facial (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmia, retrognatismo).</p>
<p>Sistema cardiovascular</p> <p>(Critério maior positivo: 1 critério maior</p> <p>Sistema comprometido: 1 critério menor)</p>	<p>Dilatação da aorta ascendente com ou sem insuficiência aórtica e, pelo menos, o comprometimento nos Seios de Valsalva ou dissecação da aorta descendente.</p>	<p>Prolapso mitral com ou sem insuficiência, dilatação da artéria pulmonar, na ausência de estenose da válvula pulmonar ou periférica ou outra causa óbvia, em menos de 40 anos. Calcificação do anel mitral em < de 40 anos, dilatação/dissecação da aorta ascendente ou abdominal em < de 50 anos.</p>
<p>Sistema pulmonar</p>		
<p>(Critério maior positivo: não há</p> <p>Sistema comprometido: 1 critério menor)</p>	<p>Não há.</p>	<p>Pneumotórax espontâneo, bulhas apicais.</p>

<p>Sistema ocular</p> <p>(Critério maior positivo: 1 critério maior</p> <p>Sistema comprometido: 2 critérios menores)</p>	<p>Subluxação do cristalino.</p>	<p>Córnea plana, miopia axial, hipoplasia da íris ou músculo ciliar, hipoplasia causando miose.</p>
<p>Pele</p> <p>(Critério maior positivo: não há</p> <p>Sistema comprometido: 1 critério menor)</p>	<p>Não há.</p>	<p>Estrias atróficas não associadas a distensão cutânea, hérnia incisional ou recorrente.</p>
<p>Sistema nervoso central</p> <p>(Critério maior positivo: 1 critério maior</p> <p>Sistema comprometido: não há)</p>	<p>Ectasia dural lombo-sacra.</p>	<p>Não há.</p>

Tabela 2: Critérios diagnósticos de Síndrome de Marfan (Nosologia de Ghent, 1996) (PAMELA et al, 2006).

Patogênese molecular

A síndrome de Marfan é uma doença com padrão de transmissão autossômico dominante, no entanto, cerca de 25% dos casos apresentam origem a partir de uma mutação nova. A mutação mais conhecida e associada a síndrome de Marfan é a alteração do gene FBN1 que se localiza no cromossomo 15q21.1. Esse gene é responsável pela sintetização de uma glicoproteína muito importante e abundante nas fibrilas das fibras elásticas,

a fibrilina 1. Essa glicoproteína, por sua vez, é responsável pelo fornecimento de suporte estrutural para a aplicação de força sobre a fibra elástica (MARTINS et al, 2010).

Apesar de a síndrome apresentar como característica uma penetrância completa, essa anormalidade apresenta uma grande variabilidade fenotípica, inclusive em indivíduos com a mesma mutação. Assim, indivíduos portadores da mesma mutação no gene FBN1 podem ter apresentações clínicas diferentes, mesmo que dentro de uma mesma família (GYURICZA, 2019).

Dentro da variação fenotípica existe um quadro denominado Síndrome de Marfan Neonatal. Esse quadro clínico se apresenta como mais grave e é composto por alterações cardíaca graves, contraturas congênicas, aracnodactilia, dolicocefalia, palato alto e arqueado, micrognatia, hiper mobilidade articular, pés planos, deformidades no tórax anterior, iridodonesse, megalocórnea e luxação de cristalino. As mutações nesse tipo de fenótipo da doença costumam se agrupar na região mais central do gene FBN1 (SALLUM et al, 2002).

A apresentação neonatal é rara e existem poucos relatos a respeito dela na literatura nacional. A história natural dessa síndrome demonstra mortalidade muito precoce em função de cardiopatias como a dilatação da aorta ascendente com regurgitação aórtica de grau variável, dissecação de aorta, displasia de valvas atrioventriculares e da pulmonar. As lesões tendem a ser progressivas e a expectativa de vida é de aproximadamente 32 anos. Apesar de um prognóstico desfavorável, percebe-se a importância de uma busca para uma alternativa terapêutica, podendo ser salientada no sentido da terapia genética (AMARAL et al, 1996).

Dentro da síndrome de Marfan existe também um subgrupo que apresenta alargamento do espaço aéreo distal, descrito com enfisema, e que frequentemente cursa com ruptura espontânea e pneumotórax. Ao analisar o pulmão desses pacientes, foi identificado deficiência de fibrilina 1, que na sua fisiopatologia cursa com desregulação da ativação e sinalização do fator de crescimento TGF- β , que resulta em apoptose do pulmão em desenvolvimento. Nesses casos, o antagonista perinatal do TGF- β atenua a

apoptose e resgata a septação alveolar, podendo resultar na melhora do prognóstico (NEPTUNE et al, 2003).

Estudos de Connie et al (2004), também mostraram em modelos animais que muitas das características musculares, pulmonares, cardiovasculares e esqueléticas da síndrome de Marfan são devido a níveis anormais de ativação de TGF- β , que constitui um estimulador da inflamação, fibrose e ativação de metaloproteases. O TGF- β se liga especificamente aos domínios da fibrilina 1. O excesso de ativação do TGF- β nos tecidos se relaciona, portanto, tanto a falha da septação pulmonar, quanto ao desenvolvimento da valva mitral e dilatação da raiz da aorta (CONNIE et al, 2004; HOLM, et al, 2011; KEANE et al, 2008).

Recentemente foram elaborados estudos que identificaram genes que se localizam em um dos loci associados a um fenótipo predominantemente vascular. Um desses genes é representado por Hspg2, que está associado a um fenótipo vascular e esquelético. Esse gene é responsável por codificar uma proteína denominada perlecan, que age no controle da composição da matriz extracelular, regulação da proliferação de células vasculares e cartilagem e interage com a fibrilina 1 na formação das fibras elásticas. Nesse mesmo estudo, foram observados que animais com doenças graves do fenótipo esquelético e vascular apresentam menor quantidade de Hspg2. Essa informação pode, portanto, abrir novas portas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas novas para o tratamento da Síndrome de Marfan (GYURICZA, 2019).

Por fim, atualmente as manifestações cardiovasculares da síndrome de Marfan permanecem como questões centrais no diagnóstico e tratamento. Cabe aos médicos realizar o monitoramento profilático e as terapias que podem garantir melhor expectativa de vida nesses pacientes. Dentro desses cuidados, o monitoramento regular da função valvar e diâmetro da aorta, início precoce do bloqueio β -adrenérgico e bloqueadores e angiotensina II e reparo eletivo da válvula mitral regurgitante ou da raiz aórtica dilatada enquanto preserva a válvula aórtica nativa são padrões de cuidados. Além disso, as novas descobertas aqui citadas sobre a patogênese

da doença são promissores para terapias médicas mais eficazes e até curativas (KEANE et al, 2008; KUMAR et al, 2014).

Manejo clínico e cirúrgico

A síndrome de Marfan não tem tratamento estabelecido. O manejo clínico, por sua vez, envolve uma gama de especialistas multidisciplinares por ser uma desordem hereditária do tecido conectivo que acomete múltiplos sistemas, sendo os principais; o músculo esquelético, o oftalmológico, o cardiovascular e o sistema nervoso central (BARRETO, 2002). O histórico familiar ajuda no diagnóstico precoce que é imprescindível para um tratamento eficaz. Há casos com ausência de hereditariedade, nos quais o paciente só é diagnosticado com a desordem genética ao procurar atendimento médico por agravamento de algum dos seus sintomas (BARRETO, 2002).

No âmbito cardiovascular, a dilatação da raiz aórtica e suas possíveis complicações como dissecação, ruptura e regurgitação, são alguns aspectos clínicos frequentes da síndrome, além das principais causas de mortalidade (UNLU, 2019). Assim, é indicado, por alguns pesquisadores, o uso de propranolol para diminuir os riscos destas complicações (BRAUNWALD, 1987). Alguns portadores da síndrome acabam sendo submetidos a tratamentos cirúrgicos, como a permutação de valvas aórticas e mitrais, e de vasos como a aorta (BRAUNWALD, 1987). O procedimento cirúrgico de reparação da aorta é indicado para adultos e pré-adolescentes que apresentam a raiz aórtica com uma medida máxima que se aproxime de 5.0 cm, ou um aumento progressivo do diâmetro da raiz de cerca de 0.5 a 1.0 cm por ano, ou uma regurgitação aórtica severa (DIETZ, 2017). Com isso, um ecocardiograma de rotina é recomendado para monitorar as dimensões aórticas (UNLU, 2019).

A subluxação do cristalino, miopia e descolamento de retina são as principais manifestações oculares de paciente com Síndrome de Marfan (SALLUM, 2002). Além disso, é recomendado que todos os portadores da síndrome façam um check-up oftalmológico anual, com intuito de evitar o desenvolvimento de maiores complicações (BARRETO, 2002). A subluxação

do cristalino, que acomete 6 em cada 10 portadores da síndrome, é uma manifestação oftalmológica na qual há o deslocamento parcial ou completo do cristalino para qualquer direção como consequência do afrouxamento da zônulas de Zinn, tecido conectivo que o estabiliza (MARFAN FOUNDATION, 2014). Uma vez que isso ocorre, o olho se torna incapaz de focar de maneira correta, acarretando uma visão embaçada (MARFAN FOUNDATION, 2014). Contrário à maioria dos problemas oculares da síndrome, incluindo a miopia precoce e severa que é o achado ocular mais recorrente, que são controlados com o uso de óculos, a subluxação do cristalino necessita de intervenção cirúrgica que, apesar de ser segura quando feita em centros especializados, pode resultar em maiores complicações como deslocamento da retina (BARRETO, 2002).

Em relação ao sistema esquelético, algumas manifestações clínicas características da síndrome de Marfan são o pectus carinatum ou excavatum, aracnodactilia, pés planos, protusão do acetábulo e escoliose (FILHO, 2019). A escoliose é a curvatura anormal da espinha dorsal, comumente com um formato semelhante a letra “C” ou “S” (NOVAKOVIC, 2020). Aproximadamente 60% dos pacientes com a síndrome tem escoliose, sendo a maioria curvas sutis que não necessitam de tratamento (AAOS, 2020). Se o paciente ainda estiver em fase de crescimento e apresentar uma escoliose moderada, é recomendado o uso do colete ortopédico, um tratamento que não cura ou corrige a curvatura já existente, mas age na proteção contra seu agravo (NOVAKOVIC, 2020). Infelizmente, o colete tem se mostrado menos efetivo no tratamento da escoliose de crianças com síndrome de Marfan em comparação a escoliose de origem idiopática (AAOS, 2020).

Com isso, adolescentes com a síndrome de Marfan que já passaram pela fase de crescimento com uma curvatura espinhal acima de 45 são indicados para o tratamento cirúrgico de fusão espinhal, procedimento que tem como ação o realinhamento e fusão das vertebrae curvas para que elas possam cicatrizar como um único osso sólido (AAOS, 2020). A indução da menarca a partir do estrogênio em meninas com escoliose progressiva tem sido testada, mas resultados ainda são inconclusivos (BRAUNWALD, 1987). Portadores da síndrome normalmente apresentam problemas pulmonares e

cardiológicos, por isso é necessário que o paciente faça consulta com tais especialistas para verificar se não há risco em prosseguir com a cirurgia (AAOS, 2020). Ainda assim, complicações podem ocorrer, especialmente em pacientes com Marfan, incluindo infecção, perda de sangue e afrouxamento do implante, devido a osteopenia e desenvolvimento de novas curvas acima ou abaixo da fusão (AAOS, 2020).

Como mencionado anteriormente, uma das manifestações clínicas da síndrome de Marfan é a aracnodactilia, havendo dois exames clínicos que ajudam a identificá-la. O primeiro é o teste do sinal de Steinberg, na qual é requisitado que o paciente faça a adução do polegar seguido da flexão dos dedos, avaliando se a falange distal do polegar ultrapassa a região palmar do paciente (CIPRIANO, 2011). O segundo é a manobra do sinal de Walker-Murdoch, na qual o paciente segura seu punho com a mão contralateral procurando ver se o dedo mínimo encosta no dedo polegar (CIPRIANO, 2011). Ambos os resultados sendo considerados positivos como sinais da síndrome (CIPRIANO, 2011). A protrusão do acetábulo é uma manifestação não muito comum, sendo de importância clínica uma vez que ela pode levar ao desenvolvimento precoce de artrite do quadril (AAOS, 2020). Além disso, sintomas incluem dor no quadril, que pode se exacerbar ao ponto de incapacitar o paciente, tornando necessária a cirurgia (AAOS, 2020). A osteotomia é recomendada para pacientes abaixo dos 40 anos com dor na cintura pélvica e pouca artrite, um procedimento no qual se remove a cabeça do fêmur, realinhando o osso de maneira que diminua a pressão sobre a articulação do quadril (AAOS, 2020).

Outras manifestações comuns em pacientes portadores da síndrome incluem o pectus carinatum e excavatum. O pectus carinatum, também conhecido como peito de pombo, se apresenta como saliência do esterno e costelas, enquanto o excavatum é o oposto, se caracterizando como a retração esternal (CLÍNICA DO PULMÃO, 2020). Se a retração esternal for grave, isso pode acarretar dificuldades de respiração, sendo recomendado o tratamento cirúrgico para levantamento do esterno e realinhamento das costelas (AAOS, 2020). O pé plano também é comum em pacientes com a síndrome devido ao afrouxamento dos ligamentos responsáveis pela sustentação do arco plantar, e pode gerar dor e desconforto, sendo que o

tratamento se resume ao uso de palmilhas com moldes macios ou duros de arco capazes de reduzir a dor e fadiga dos pés (AAOS, 2020).

Em relação à elevada estatura que alguns pacientes com Marfan podem desenvolver, não há muitos tratamentos resolutivos, porém para meninas que ameaçam atingir alturas excepcionalmente altas, a introdução de estrogênio diário antes da menarca pode induzir precocemente a puberdade e o fechamento epifisário, seguido da administração de progesterona cinco dias após o ciclo para evitar menorreias disfuncionais (BARRETO, 2002).

Ao tratar do sistema nervoso, a principal manifestação clínica é a ectasia dural, que envolve o alargamento da dura, membrana de tecido conectivo que contém o líquido cefalorraquidiano que recobre todo o sistema nervoso, acometendo 60% das pessoas com síndrome de Marfan (MARFAN FOUNDATION, 2014). A ectasia dural não é sempre sintomática, mas pode causar dor lombar, dor irradiante no glúteo ou perna, cefaleia, dor por vezes acompanhada de enfraquecimento das pernas e incontinência urinária (GUPTA, 2014). A imagem por ressonância magnética é o exame mais utilizado para identificar a ectasia dural, assim como a região lombar normalmente é o local a ser examinado, uma vez que a ectasia ocorre mais frequentemente na região inferior da espinha dorsal, região onde o líquido tem maior pressão quando em pé (MARFAN FOUNDATION, 2014).

Manejo Genético

Os estudos genéticos têm alcançado avanços significativos. Uma técnica derivada do CRISPR vem sendo utilizada por uma equipe de pesquisadores, das universidades de Guangzhou, Xangai e da Academia Chinesa de Ciências, com sucesso, na correção da mutação responsável pela síndrome de Marfan em embriões (FUNDACIÓN MENCÍA, 2018).

Esta nova técnica é baseada no sistema natural de bactérias ao se protegerem de infecções virais (MCGOVERN INSTITUTE, 2014). Quando a bactéria detecta a presença do DNA viral ela produz duas fitas curtas de RNA, uma delas contendo a sequência correspondente a do vírus invasor, as quais

juntas formam um complexo proteico chamado de cas9, uma nuclease com capacidade de clivar fitas de DNA (MCGOVERN INSTITUTE, 2014). O cas9 começa a agir quando o RNA guia, com sequência idêntica à do vírus, encontra seu alvo no genoma viral, sinalizando onde ele deve cortar para desativar o vírus (MCGOVERN INSTITUTE, 2014). Com isso, pesquisadores que estudavam este sistema descobriram que ao trocar o DNA guia para corresponder uma escolhida sequência de DNA alvo, esta sequência não precisaria pertencer a um DNA viral (MCGOVERN INSTITUTE, 2014).

A edição base de correção de mutações responsáveis por doenças hereditárias em células humanas e embriões tem sido utilizada por várias instituições chinesas com pesquisadores de Terapia Molecular (FUNDACIÓN MENCÍA, 2018). Esta técnica aproveita a complementaridade dos pares de base para que a mudança em um dos nucleotídeos do torçõe cause uma modificação em ambas as fitas do DNA de dupla hélice (FUNDACIÓN MENCÍA, 2018). Um método feito com intuito de editar o genoma sem geração de dano de DNA ou necessidade de um molde de DNA, ao fusionar a cas9 com outra enzima capaz de converter uma base por outra desejável (FUNDACIÓN MENCÍA, 2018).

Estes pesquisadores conseguiram corrigir a mutação do gene FBN1 responsável pela síndrome de Marfan, tendo resultados que mostram uma eficiência de 89%, sem nenhum indício de alterações indesejadas no genoma das células modificadas (FUNDACIÓN MENCÍA, 2018). Portanto, eles concluem que este método futuramente poderá ser fornecido com tratamento para síndrome de Marfan (FUNDACIÓN MENCÍA, 2018).

Aconselhamento Genético

O aconselhamento genético é de fundamental importância uma vez que ele ajuda pacientes a tomarem decisões médicas e pessoais ao fornecerem dados sobre características, hereditariedade e consequências da síndrome (BARRETO, 2002). Investigações devem ser feitas em pais com filhos portadores de Marfan, uma vez que é necessário saber sua etiologia, seja hereditária ou por uma mutação, a fim de os orientar sobre as possibilidades de outros filhos terem o mesmo acometimento (LEITE, 2003).

Estudos mostram que 75% dos pacientes com a síndrome tem um pai portador, visto que um pai com a síndrome proporciona 50% de chance dos filhos de desenvolvê-la também, sendo o restante por mutações genéticas, que são os casos de crianças afetadas sem pais diagnosticados (BARETTO, 2002). Nos casos de crianças com síndrome por mutação, o risco de familiares também a desenvolverem é muito menor em comparação aos que tem pais diagnosticados, excluindo os casos de mosaicismo somático de células germinativas, que se aplicam a grupos de risco, dos quais ainda não se consegue investigar a causa, impedindo a possibilidade de tranquilizar estes pais que a síndrome do seu filho ocorreu por mutação e que os riscos do um próximo filho desenvolver seriam muito menores que 50% (BARETTO, 2002).

Além disso, mulheres portadores da síndrome de Marfan em idade fértil devem ser alertadas com relação aos riscos de complicações durante a gestação como consequência da presença de doenças cardiovasculares, com ruptura de aneurisma aórtico e desenvolvimento, durante e após o parto, de endocardite infecciosa, assim como de uma maior taxa de abortamento em comparação as mulheres não portadoras (LEITE, 2003). Alguns autores contraídicam que mulheres com Marfan engravidem, enquanto outros acreditam que o mau prognóstico esperado está relacionado aos resultados dos diâmetros aórticos e da dilatação pós valvar adquiridos através de um ecocardiograma (BARRETO, 2002).

De modo geral não é indicado que pacientes com insuficiência cardíaca prévia e com diâmetro aórtico maior que 40mm engravidem, uma vez que estes achados aumentam os riscos de dissecação aórtica, sendo indicado no auxílio pré-natal a interrupção da gravidez nas gestantes com diâmetro de raiz aórtica acima de 40mm ou com alguma manifestação clínica cardiovascular significativa (BARRETO, 2002). No caso das gestantes com síndrome de Marfan que preencham os critérios ecocardiográficos, ainda é recomendado o acompanhamento diferenciado com maior foco nos sinais e sintomas de dissecação aórtica (BARRETO, 2002).

Referências Bibliográficas

AMARAL, F. T.; CARVALHO, S. R.; GRANZOTTI, J. A.; VIEIRA, L. H.; PINA NETO, J. M.; NUNES, M. A. **Insuficiência cardíaca neonatal e síndrome de Marfan**. Arq Bras Cardiol; 67:355357, 1996.

AMERICAN ACADEMY OF ORTHOPAEDIC SURGEONS. **Marfan Syndrome**. 2020.

BARRETO, M. M.; BRESSANE, R. C.; MENGUER, R. K.; SILVEIRA, S. M.; ALBERTI, T. Z.; MALDOTTI, V. **Síndrome de Marfan**. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Departamento de Ciências Morfológicas, Disciplina de Genética Humana, novembro de 2002.

BRAUNWALD, E.; ISSELBACHER, K. J.; PETERSDORF, R. G.; WILSON, J. D.; MARTIN, J. B.; FAUCI, A. S. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 11 ed. United States of America: McGraw-Hill, Inc, 1987.

CIPRIANO, G.; BRECH, G. C.; PERES, P. A. T.; MENDES, C. C.; JÚNIOR G. C.; CARVALHO, A. C. C. **Avaliação antropométrica e musculoesquelética de pacientes com síndrome de Marfan**. Rev Bras Fisioter, 15(4):291-296, 2011.

CLÍNICA DO PULMÃO. **Pectus**. Rio Grande do Sul, 2020

CONNIE, N. G. M.; CHENG, A.; MYERS, L. A.; MARTINEZ-MURILLO, F.; JIE, C.; BEDJA, D.; GABRIELSON, K. L.; HAUSLADEN, J. M. W.; MECHAM, R. P.; JUDGE, D. P.; DIETZ, H. C. **TGF- β -dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome**. J. Clin. Investig.,114(11):1586-1592. 2004.

CRUZ, G. N. **Síndrome de Marfan: risco de alterações vasculares**. Mestrado Integrado em Medicina. Instituição de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, junho de 2019.

DIETZ, H. **Marfan Syndrome**. GeneReviews, Seattle: University of Washington, 1-22, 2017.

FILHO, M. F. G. J. **Síndrome de Marfan: o que é, como identificar e tratar**. PEBMED, 2019.

FUNDACIÓN MENCÍA. **Corrigen una mutación responsable del Síndrome de Marfan en embriones humanos**. Barcelona: 2018.

GUPTA, N.; GUPTA, V; KUMAR, A.; KUMAR, G. **Dural ectasia**. Indian J Anaesth, 58(2):199201, 2014.

GYURICZA, I. G. S.; BARBOSA, R.; FARINHA-ARCIERI, L. E.; FERNANDES, G. R.; PEREIRA, L. V. **Is HSPG2 a modifier gene for Marfan syndrome?** European Journal of Human Genetics, 2020. Citações Web of Science: 0. (16/16077-0, 18/11708-8, 16/18255-3).

HOLM, T. M.; HABASHI, J. P; DOYLE, J. J.; BEDJA, D.; CHEN, Y.; VAN ERP, C.; LINDSAY, M. E.; KIM, D.; SCHOENHOFF, F; COHN, R. D.; LOEYS, B. L.; THOMAS, C. J.; PATNAIK, S.; MARUGAN, J. J.; JUDGE, D. P; DIETZ, H. C. **Noncanonical TGF β signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice**. Science,332:358-361, 2011.

KEANE, M.; PYERITZ, E. **Medical management of MFS**. Circulation, 117:2802-2813, 2008.

- KUMAR, A.; AGARWAL, S. **Marfan syndrome: An eyesight of syndrome Meta Gene**, 2(1):96105, 2014.
- LEBREIRO, A.; MARTINS, E.; CRUZ, C.; ALMEIDA, J.; MACIEL, M. J.; CARDOSO, J. C.; LIMA, C. A. **Síndrome de Marfan: manifestações clínicas, fisiopatologia e novas perspectivas da terapêutica farmacológica**. Rev Port Cardiol, 29(6):1021-1036, 2010.
- LEITE, M.; AOUN, N. B. T.; BORGES, M. S.; MAGALHÃES, M. E. C.; CHRISTIANI, L. A. **Síndrome de Marfan. Forma Precoce e Grave em Irmãos**. Arq Bras Cardiol, 81(1):85-88, 2003.
- MCGOVERN INSTITUTE. **Genome Editing with CRISPR-Cas9**. United States, 2014.
- NEPTUNE, E.; FRISCHMEYER, P.; ARKING, D.; MYERS, L.; BUUNTON, T. E.; GAYRAUD, B.; RAMIREZ, F.; SAKAI, L. Y.; DIETZ, H. C. **Dysregulation of TGF- β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome**. Nat Genet, 33, 407–411, 2003.
- NOVAKOVIC, A. **Everything you need to know about scoliosis**. 2017.
- PAMELA, O. N.; MORENO, R. A. M.; TOLEDO, I. G.; MONTECINOS, A. O.; MOLINA, J. P. **Síndrome de Marfan**. Rev. Méd. Chile; 134:1455-1464, 2006.
- PICHOTT, A.; BERNSTEIN, T.; GUZMÁN, G.; FARIÑA, G.; AGUIRRE, D.; ESPINOZA, A. **Ectasia dural e hipotensão endocraneal en síndrome de Marfán**. Rev. Chil. Pediatr., 91(4), 2020.
- RIBEIRO, B. B.; ALMEIDA, G. A.; BASTOS, M. C.; FIGUEIREDO, L. P.; NÁSSER, L. S. **Facoanafilaxia por cristalino mergulhado na Síndrome de Marfan**. Rev. Bras. Oftalmol., 78 (6):399402, 2019.
- SALLUM, J. M. F.; CHEN, J.; PEREZ, A. B. A. **Anomalias oculares e características genéticas na síndrome de Marfan**. Arq. Bras. Oftalmol., São Paulo, 65(6):623-628, 2002.
- SOBRINHO, R. P. O. **Padrão de Perfil Metacarpofalangeano no Diagnóstico da Síndrome de Marfan e Outros Quadros Marfanóides**. Tese (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, 1995.
- THE MARFAN FOUNDATION. **The Nervous System in Marfan Syndrome**. New York: 2014.
- UNLU, O.; ALMARZOOQ, Z. I.; STEITIEH, D.; BRANDORFF, M.; SINGH, P. **Diagnosis and Surveillance of Aortic Root Dilatation, chapter: Aortic Aneurysm and Aortic Dissection**. IntechOpen. 2019.