

Síndrome de Marfan: relato de casos

Crésio Alves¹

Renata Villas Boas Lima²

Resumo

Síndrome de Marfan (SM) é uma das causas mais importantes de alta estatura primária. Devido à sua raridade, o presente trabalho relata o caso de dois irmãos com essa síndrome, descrevendo suas manifestações clínicas cardinais, critérios diagnósticos atuais, principais diagnósticos diferenciais, além de ressaltar a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento multidisciplinar como fator essencial para redução da morbimortalidade e melhora da qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Síndrome de Marfan – Transtornos do crescimento – Gigantismo.

INTRODUÇÃO

Síndrome de Marfan (SM), (Online Mendelian Inheritance in Man: OMIN 154700) é uma doença hereditária do tecido conectivo, que envolve principalmente o sistema ocular, músculo-esquelético e cardiovascular¹. A maioria dos casos (75%) ocorre por herança autossômica dominante, e 25% são causados por novas mutações². Cerca de 60 a 90% dos casos se associam com mutação do gene da fibrilina-1 (FBN1), localizado no cromossomo 15 e, ocasionalmente, com a mutação do TGFBR1 (transforming growth factor β -receptor 2) ou TGFBR2, localizados, respectivamente, nos cromossomos 9 e 3^{3,4}. A incidência é de 2 a 3 por 5.000 a 10.000 nascimentos². Essa síndrome não tem predileção por gênero ou etnia, e apresenta acentuada variabilidade inter e intrafamiliar³.

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de dois irmãos com SM, uma das principais causas primárias de alta estatura, identificando suas manifestações cardinais, critérios diagnósticos, principais diagnósticos diferenciais e ressaltando a importância de um diagnóstico precoce como fator essencial para redução da morbimortalidade e melhora da qualidade de vida desses pacientes.

Os dados foram obtidos dos prontuários, respeitando-se o sigilo e a confidencialidade da informação, de acordo com as normas que regem pesquisas em seres humanos.

RELATO DE CASOS

Paciente # 1

Adolescente, masculino, 14 anos e 10 meses, nascido de parto cesáreo, a termo, com

¹ Professor-adjunto de Pediatria; Coordenador da Residência em Endocrinologia Pediátrica, Hospital Universitário Professor Edgard Santos – Faculdade de Medicina – Universidade Federal da Bahia; Doutor em Medicina (FMB/UFBA); Serviço de Endocrinologia Pediátrica - Hospital Universitário Professor Edgard Santos - Faculdade de Medicina – UFBA.

² Médica Residente (MR4) de Endocrinologia Pediátrica – Hospital Universitário Professor Edgard Santos – Faculdade de Medicina – UFBA.

Correspondência para / Correspondence to:

Crésio Alves.

Rua Plínio Moscoso, 222/601.

CEP: 40157-190 Salvador – Bahia – Brazil.

Tel.: (71) 9178-4055.

E-mail: cresio.alves@uol.com.br

peso de 3.530g e comprimento de 51,5 cm. Genitor tinha SM, falecido aos 39 anos devido à dissecação de aorta. Exame físico: estatura: 192cm (p>97%), envergadura 202 cm, razão segmento superior/segmento inferior 0,74cm, puberdade (P5/G5), palato ogival, aracnodactilia, pectus carinatum, estrias atróficas, hiperextensibilidade ligamentar e pés planos. Avaliação oftalmológica: miopia e degeneração fibular em vítreo. Ecocardiograma: atrialização telessistólica do folheto posterior da válvula mitral. Angioressonância da aorta torácica: normal. Eletrocardiograma: bloqueio de ramo direito e progressão anômala de R entre V3 e V6. Radiografia da coluna tóraco-lombar: escoliose. Ressonância nuclear magnética de coluna lombo-sacra: irregularidade do platô articular inferior de L2 e degeneração do disco L1-L2. Idade óssea: 15 anos e 6 meses na idade cronológica: 14 anos e 1 mês. Radiografia de bacia, teste de triagem para erros inatos do metabolismo e densidade mineral óssea: normais. O menor fazia uso de propranolol.

Paciente # 2

Adolescente, masculino, 13 anos e 4 meses, irmão do paciente #1. Nascido de parto cesáreo, a termo, peso de 3560g e comprimento

de 51cm. Exame físico: altura 189 cm (p>97%); envergadura 189 cm; razão segmento superior/segmento inferior: 0,71cm; puberdade (P4/G4); palato ogival; aracnodactilia; pectus carinatum; estrias atróficas; hiperextensibilidade ligamentar e pés planos. Avaliação oftalmológica, com ultrassonografia: miopia com cristalino normal. Ecocardiograma: atrialização telessistólica do folheto posterior da válvula mitral e dilatação da aorta ascendente desde a raiz. Angiotomografia da aorta torácica: ectasia da aorta torácica no segmento ascendente, desde a raiz da aorta, medindo 3,3 x 3,15cm nos maiores eixos e 2,48 em nível de troncular principal. Eletrocardiograma: bloqueio de ramo direito. Em uso de propranolol. Idade óssea: 13 anos e 6 meses na idade cronológica: 12 anos e 4 meses. Radiografia coluna tóraco-lombar: escoliose. Ressonância nuclear magnética de coluna lombo-sacra, radiografia de bacia, densidade mineral óssea e teste de triagem para erros inatos do metabolismo: normais.

DISCUSSÃO

O quadro clínico típico da SM é de um indivíduo alto, magro, com membros

Quadro 1 - Critérios nosológicos de Ghent usados para o diagnóstico da síndrome de Marfan.

Critérios de Ghent		Paciente # 1	Paciente # 2
Envolvimento	Sinais		
Esquelético	Maior	<i>Pectus carinatum</i> ↑ envergadura Aracnodactilia Escoliose Pés planos	<i>Pectus carinatum</i> ↑ envergadura Aracnodactilia Escoliose Pés planos
	Menor	Hipermobilidade articular	Hipermobilidade articular
Ocular	Maior	Ectopia do cristalino	Ausência de alterações
	Menor	Ausência de alterações	Ausência de alterações
Cardiovascular	Maior	Dilatação da aorta ascendente	Dilatação da aorta ascendente
	Menor	Prolapso de valva mitral	Prolapso de valva mitral
Pulmonar	Menor	Ausência de pneumotórax espontâneo	Ausência de pneumotórax espontâneo
Pele e tegumento	Menor	Estrias atróficas	Estrias atróficas
Dura mater	Menor	Ausência de ectasia	Ausência de ectasia
História familiar para SM	Maior	Sim	Sim

Quadro 2 - Principais diagnósticos diferenciais fenotípicos da síndrome de Marfan.

Patologia	Principais achados
Homocistinúria - Distúrbio metabólico dos aminoácidos por deficiência da enzima cistationina-sintetase, com acúmulo de homocistina e metionina	- Alta estatura tipo marfanóide, deficiência mental, tromboembolismo.
Síndrome de Beals (aracnodactilia contratural congênita) - Patologia do tecido conectivo, de herança autossômica dominante, causada por mutação no gene FBN2, no cromossomo 5q23.	- Múltiplas contraturas em flexão, aracnodactilia, cifoescoliose, hipoplasia muscular, ausência de dilatação aórtica.
Síndrome de Marshall-Stikler (artro-oftalmopatia hereditária) - Condrodisplasia de herança dominante	- Displasia facial, miopia grave, déficit auditivo neurosensorial.
Síndrome de Ehlers-Danlos - Distúrbio do tecido conjuntivo, de herança autossômica dominante, raramente de herança recessiva ou ligada ao X	- Hiperextensibilidade da pele, hiper mobilidade articular, luxações, cicatrizes atróficas, pele friável, equimoses.
Síndrome de Loeys-Dietz - Patologia do tecido conectivo causada por mutação no gene que codifica o receptor do TGF- β , TGFBR-1 ou TGFBR-2	- Aneurisma de aorta, persistência do canal arterial, macrocrania sem craniosinostose, frouxidão ligamentar, contratura articular.
Síndrome de Shprintzen-Golberg - Síndrome autossômica dominante	- Face dismórfica, onfalocele, hipoplasia faríngea e laringea, anomalias vertebrais, dificuldade de aprendizado.
Síndrome de Lujan-Fryns - Síndrome de herança ligada ao X	- Dismorfismo facial, alta estatura, extremidades longas, dedos finos e longos, mas sem aracnodactilia verdadeira, halux curto, hipotonia generalizada, distúrbios do comportamento, defeitos cardíacos.
Aneurisma torácico familiar - Herança autossômica dominante	- Degeneração da parede da aorta
Pseudoxantoma elástico - Doença autossômica recessiva do tecido elástico. A maioria dos casos é causada por mutação no gene ABCC6	- Calcificação distrófica das fibras elásticas na pele, retina e artérias.

compridos, aracnodactilia, pectus deformado e escoliose². O diagnóstico, em crianças, é difícil, devido à variabilidade fenotípica e o início idade-dependente das manifestações⁵.

O diagnóstico se baseia nos critérios nosológicos de Ghent, que classifica as principais manifestações da doença em sinais maiores e menores^{3,5}. As manifestações cardiovasculares, oculares e esqueléticas são classificadas em sinais

maiores e menores; o envolvimento pulmonar, da dura mater, pele e tegumentos é categorizado como sinal menor; a história familiar positiva para SM é considerada um sinal maior⁵. O Quadro 1 mostra as manifestações clínicas dos pacientes do presente relato. O Quadro 2 mostra os principais diagnósticos diferenciais da SM.

Alta estatura é comum⁶. A estatura dos pacientes desse relato eram superiores ao

percentil 95% das curvas do NCHS (National Center for Health Statistics), de 1979, e nos percentis 0 +1,5 DP (paciente #1) e -1,0-0 DP (paciente #2) para curvas específicas para SM⁶. O hábito marfanóide (razão segmento superior/segmento inferior > 0,86) não estava presente em nenhum caso. Envergadura/altura > 1,05 estava presente em ambos.

O envolvimento esquelético se caracteriza por aracnodactilia, dolicoostenomelia, pectus excavatum ou carinatum, anormalidades craniofaciais, escoliose e hiperextensibilidade articular^{2,7}. A presença dos sinais do polegar ou de Steinberg e do sinal do punho ou de Walker-Murdoch é comum. A densidade mineral óssea pode estar reduzida⁸.

Complicações cardiovasculares incluem prolapso e regurgitação de válvula mitral, dilatação ventricular esquerda e insuficiência cardíaca, dilatação arterial pulmonar e dilatação aneurisma da raiz da aorta^{9,10}. A dilatação da aorta é a complicação mais ameaçadora à vida, devido à sua progressão para ruptura da aorta ascendente¹¹. A avaliação cardiovascular anual pode ser feita com ecocardiografia ou angioressonância³. O tratamento das manifestações cardiovasculares (beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio ou inibidores da enzima de conversão da

angiotensina) é indicado para reduzir o risco de dissecação aórtica, e a cirurgia profilática se o diâmetro da aorta no seio de Vassalva exceder 5 cm^{2,11}. Esportes de contato e mergulho não são aconselháveis³. Os pacientes #1 e #2 não realizavam esportes.

Miopia severa e precoce, ectopia do cristalino e descolamento da retina são comuns^{2,3}. A avaliação oftalmológica anual deve ser complementada pelo exame lâmpada de fenda, fundoscopia e ultrassonografia do globo ocular³. O paciente #1 apresentava ectopia do cristalino e o paciente #2, não.

As alterações de pele mais comum são estrias atróficas, presentes em ambos pacientes. Hérnia inguinal não estava presente. Ressonância magnética é indicada para avaliar a presença de ectasia dural lombo-sacra³. A ressonância do paciente #1 mostrou ou irregularidade do platô articular inferior de L2 e degeneração do disco L1-L2.

Ao relatar os casos de dois irmãos com SM, identificando suas principais manifestações, através dos critérios de Ghent e de exames complementares, chama-se a atenção para o diagnóstico precoce e o acompanhamento multidisciplinar como elementos fundamentais para aumentar a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes.

Marfan syndrome: case reports

Abstract

Marfan syndrome (MS) is one of the most important causes of primary tall stature. Due to its rarity, this paper reports two brothers with this syndrome, describing its cardinal clinical manifestations, current diagnostic criteria, main differentials diagnosis, and the importance of a precocious diagnostic and multidisciplinary follow-up as essential factors to minimize morbi-mortality and improve the quality of life of these patients.

Key words: Marfan syndrome – Growth disorders – Gigantism.

REFERÊNCIAS

1. JUDGE, D.P.; DIETZ, H.C. Marfan syndrome. *Lancet*, London, v.366, p.1965-1971, 2005.

2. RAMIREZ, F.; DIETZ, H.C. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, London, v.17, p.252-258, 2007.

3. DEAN, J.C.S. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. **Eur. J. Hum. Genet.**, London, v.15, p.724-733, 2007.
4. SAKAI, H. et al. Comprehensive genetic analysis of relevant four genes in 49 patients with Marfan syndrome or Marfan-related phenotypes. **Am. J. Med. Genet. A.**, Hoboken, v.140A, p.1719-1725, 2006.
5. DE PAEPE, A. et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. **Am. J. Med. Genet.**, New York, v.62, n.4, p.417-426, 1996.
6. ERKULA, G. et al. Growth and maturation in Marfan syndrome. **Am. J. Med. Genet.**, New York, v.109, p.100-115, 2002.
7. GRAHAME, R.; PYERITZ, R.E. The Marfan syndrome: joint and skin manifestations are prevalent and correlated. **Br. J. Rheumatol.**, Oxford, v.34, p.126-131, 1995.
8. DEAN, J.C. Management of Marfan syndrome. **Heart**, London, v.88, n.1, p.97-103, 2002.
9. LOPEZ, V.M.O. et al. Serial clinical and ecocardiographic evaluation in children with Marfan syndrome. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v.85, p.314-318, 2005.
10. LAZAVERIC, A.M. et al. Determinants of rapid progression of aortic root dilatation and complications in Marfan syndrome. **Int. J. Cardiol.**, Amsterdam, v.106, p.177-182, 2005.
11. LADOUCCER, M. et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan's syndrome. **Am. J. Cardiol.**, New York, v.99, p.406-409, 2007.

Recebido em / *Received*: 14/10/2008
Aceito em / *Accepted*: 07/02/2009