

FUNDAÇÃO FACULDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE PORTO ALEGRE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS MORFOLÓGICAS
DISCIPLINA DE GENÉTICA HUMANA

SÍNDROME DE MARFAN

* MAURÍCIO MENNA BARRETO
* ROBERTA DE CASAES BRESSANE
* RODRIGO KOPROVSKI MENGUER
* SIMONE MARTINS SILVEIRA
* TIAGO ZAMBELI ALBERTI
* VANESSA MALDOTTI

** ANA CRISTINA DUPRAT
** CRISTINA PEREIRA

* Acadêmicos de Medicina da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
** Monitoras de Genética da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre

Porto Alegre, novembro de 2002

SUMÁRIO

RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
1 INTRODUÇÃO.....	6
2 HISTÓRICO.....	9
3 EPIDEMIOLOGIA.....	13
4 CLÍNICA.....	14
4.1 Manifestações músculo-esqueléticas.....	16
4.2 Manifestações oftalmológicas.....	21
4.3 Manifestações cardiovasculares.....	23
5 DIAGNÓSTICO.....	31
5.1 Clínico.....	31
5.2 Diferencial.....	33
5.3 Molecular.....	36
6 FIBRILINA.....	39
7 ETIOLOGIA.....	44

8 PATOGÊNESE MOLECULAR.....	47
9 PADRÃO DE HERANÇA, PENETRÂNCIA E EXPRESSIVIDADE.....	53
10 CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO.....	56
11 MANEJO.....	59
11.1 Clínico.....	59
11.2 Genético.....	63
12 ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....	64
12.1 Testes Pré-natais.....	66
CONCLUSÃO.....	67
BIBLIOGRAFIA.....	69

RESUMO

Mutações no gene da fibrilina-1 (FBN1) causam a síndrome de Marfan, uma doença autossômica dominante do tecido conjuntivo, com alto grau de variabilidade clínica e manifestações nos sistemas músculo-esquelético, ocular e cardiovascular. A fibrilina-1, uma glicoproteína ligante de cálcio, é o principal componente das microfibrilas extracelulares. Mais de 300 mutações no FBN1 já foram descritas. O tipo mais comum é *missense*, que resulta na síntese de uma fibrilina defeituosa, mas com capacidade de formar polímeros. A proteína mutada se liga às fibrilinas normais, impedindo sua função e amplificando o efeito da mutação. O aspecto fundamental para o tratamento efetivo consiste no diagnóstico precoce. O diagnóstico clínico é baseado na história familiar e na observação dos achados característicos. O diagnóstico molecular consiste em testes de análise de ligação e *screening* mutacional. Como 75% dos indivíduos têm um dos pais afetados, torna-se de suma importância o aconselhamento genético.

PALAVRAS-CHAVES: síndrome de Marfan; fibrilina-1; mutações; tecido conjuntivo.

ABSTRACT

Mutation in the gene for fibrillin-1 (FBN1) cause Marfan syndrome, an autosomal dominant disorder of connective tissue, with a high degree of clinical variability and manifestations in the skeletal, ocular and cardiovascular systems. The fibrillin-1, a calcium binding glycoprotein, is the major component of extracellular microfibrils. More than 300 mutations in the FBN1 have been described. The most common kind is the *missense*, which results in the defective fibrillin synthesis, but with capacity to form polymers. The mutated protein binds to normal fibrillins, hindering its function and amplifying the mutation effect. The fundamental aspect for the effective treatment consists of the early diagnosis. The clinical diagnosis is based upon family history and observation of characteristic findings. The molecular diagnosis consists of linkage analysis and mutational screening. As 75% of individual diagnosed have an affected parent, the genetic counseling becomes important.

KEYWORDS: Marfan syndrome; fibrillin-1; mutations; connective tissue.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Marfan (SMF) é uma doença de herança autossômica dominante do tecido conjuntivo, que envolve principalmente os sistemas músculo-esquelético, ocular e cardiovascular. A principal causa de morte prematura nos pacientes afetados pela síndrome é dilatação progressiva da raiz da aorta e da aorta ascendente, causando incompetência e dissecção aórtica.¹ Quanto à incidência, os valores são conflitantes, variando de 4 a 6 indivíduos em 100.000² a 10 em 100.000 em dados mais atuais. A expectativa de vida média tem aumentado significativamente desde de 1972, aproximando-se da população geral.^{1,3} Isto se deve, pelo menos em parte, aos benefícios alcançados pela cirurgia cardiovascular e pela terapia farmacológica com betabloqueadores.¹

Uma grande variedade de anormalidades músculo-esqueléticas ocorre na SMF, incluindo dolicoostenomelia, aracnodactilia, escoliose, deformidades da parede torácica, estatura elevada, frouxidão ligamentar, mobilidade articular anormal e protusão acetabular. Nas alterações oftalmológicas, a mais freqüente é a ectopia do cristalino, que na maioria das vezes é bilateral. As manifestações cardiovasculares mais comuns afetam a válvula mitral e a aorta ascendente.¹

As mutações no gene da fibrilina-1 (FBN1), que está localizado no

cromossomo 15, são a causa da SMF. O gene FBN1 codifica a proteína chamada fibrilina-1, o principal componente das microfibrilas. Essas desempenham um importante papel na deposição da tropoelastina e na formação das fibras elásticas, além de possuírem uma função de suporte em alguns tecidos.¹

O tipo de mutação mais frequentemente encontrada é a *missense* (troca de sentido) que resulta da síntese de uma fibrilina defeituosa, mas capaz de formar um polímero. A proteína mutada se liga as fibrilinas normais; isto potencialmente retarda ou previne a secreção de ambas, porém certamente interferem na formação de agregados microfibrilares e deposição da fibrilina na matriz extracelular (efeito negativo). As mutações *nonsense*, que são causadas por códons prematuros de terminação, reduzem a expressão do alelo mutante. O resultado deste processo é a formação de uma proteína incompleta, que não prejudica a função das fibrilinas normais, produzindo um fenótipo mais brando. Outro modelo é o das *null mutation* (mutações nulas), que resultam na incapacidade de produzir fibrilina em um alelo FBN1, acarretando um fenótipo ainda mais leve. Mutações de *exons skipping*, defeitos durante o *splincing* molecular, parecem ter um quadro mais severo.²

Há poucas correlações genótipo-fenótipo na SMF e estas não são bem definidas.³ A chamada região neonatal no *exon* 24-32 da porção central do gene FBN1 compreende uma das poucas correlações genótipo-fenótipo descritas geralmente aceitas.⁴ Os pacientes com a SMF neonatal apresentam manifestações clínicas atipicamente severas e rapidamente progressivas.⁵

O diagnóstico da SMF pode ser feito de acordo com os critérios de nosologia de *Gent*. Devem ser preenchidos critérios maiores em dois sistemas, e um terceiro sistema deve estar envolvido. Dilemas diagnósticos podem ocorrer devido a considerável variabilidade inter e intrafamiliar da SMF. Também outros achados da síndrome, como

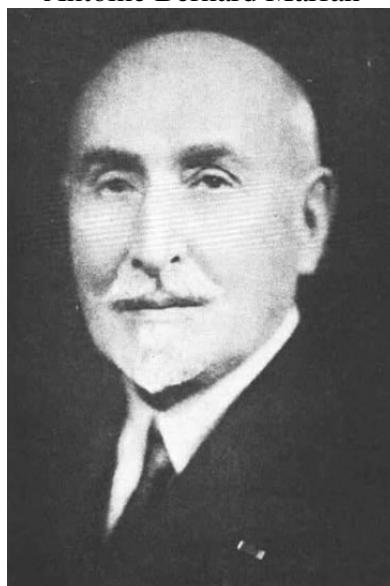
prolapso da válvula mitral ou escoliose, são comuns na população em geral ou podem acontecer em outras doenças do tecido conjuntivo. Muitas manifestações são idade dependente e, portanto, os critérios clínicos definidos pela nosologia de *Gent* não podem ser estritamente aplicados em pacientes pediátricos. Isto é particularmente verdadeiro no caso de crianças com ocorrência esporádica da doença.¹

O aconselhamento genético se faz extremamente necessário para auxiliar famílias com história de síndrome de Marfan nas suas decisões médicas e pessoais, uma vez que 75% dos indivíduos diagnosticados com essa patologia têm um dos pais afetados. Além disso, toda mulher afetada por essa síndrome deve se alertar também para a possibilidade de desenvolver determinados problemas cardiovasculares na gestação. Os testes pré-natais para a SMF costumam ser feitos por análise de ligação e análise mutacional.³

2 HISTÓRICO

Em 1896, o pediatra francês Antoine Bernard Marfan (Figura 2.1) descreveu o caso de uma menina com quase seis anos que apresenta dedos longos, magros e membros que ele denominou de dolicoostenomelia. Esta menina também teve múltiplas contraturas articulares e desenvolveu escoliose.⁶ Vários anos depois, Achard (1902) descreveu um paciente que tivera hiperflexibilidade das mãos, como também hipogonadismo e dolicoostenomelia; esta condição foi chamada aracnodactilia. Em retrospecto, nenhum destes pacientes podia ter sido afetado pelo que agora é chamado síndrome de Marfan (SMF).⁷

Figura 2.1
Antoine Bernard Marfan



Em 1914, a subluxação do cristalino era associado com a atitude de dolicoostenomelia,⁸ embora outras duas manifestações (hiperflexibilidade familiar com a ectopia do cristalino) terem sido descritas muitos anos antes.⁹ A natureza hereditária desta condição e o envolvimento primário de tecido derivado do mesoderma embrionário foram primariamente notado por Weve (1931), que também associou o nome de Marfan com o fenótipo pela primeira vez chamando-o *síndrome distrofia mesodermalis congenita*, tipo Marfanis.¹⁰

As complicações aórticas de dissecação e dilatação eram claramente associadas com achados de alterações esqueléticas,¹¹ embora relatórios de doença de coração congênita e aracnodactilia haviam aparecido previamente.¹² McKusick (1955) chamou mais atenção ao variado espectro de problemas cardiovasculares encontrados nos pacientes vivos e cadavéricos. Ele deu fundamental importância a rotulagem de SMF a qual já era diagnosticada quando se observava hereditariedade da doença do tecido conjuntivo, essa apenas uma das condições para ser designado tal malignidade. Beals e Hecht (1971) descreveram a síndrome da aracnodactilia contractural congênita e propuseram que esta fosse a condição que havia afetado o paciente original de Marfan.²

Até os dias de hoje, continua o debate a respeito do diagnóstico de SMF do político Abraham Lincoln (Figura 2.2), pois era alto, dolicoostenômico e hiperflexibilidade.^{13,14,15} Já o violinista Paganini era inquestionavelmente astênico e hiperflexibilidade, características que lhe conferia maior perícia e virtuosismo; porém o seu diagnóstico também é incerto.¹⁶ Atualmente, vários atletas jovens morreram infelizmente por complicações aórticas da SMF, alguns dos quais foram diagnosticados somente através retrospectos clínicos. A morte em 1986 da estrela do voleibol olímpico norte-americano, Flo Hyman (Figura 2.3), aumentou a consciência e a informação entre o público geral, atletas, treinadores e médicos ao longo do mundo.¹⁷ Porém os casos de personalidades famosas não se

restringem aos séculos atuais, pois se acreditam que o faraó Akhenaten, o qual governou o Egito antigo de 1350 a 1334 a.C. e fora pai do futuro faraó Tutankhamun (Figura 2.4), possuísse várias das características da atual SMF.¹⁸

Figura 2.2
Abraham Lincoln

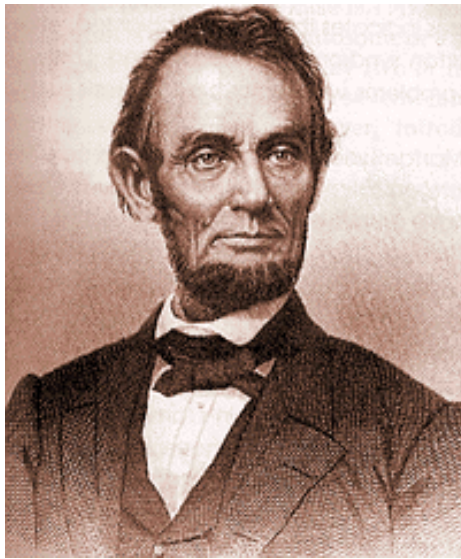


Figura 2.3
Flo Hyman

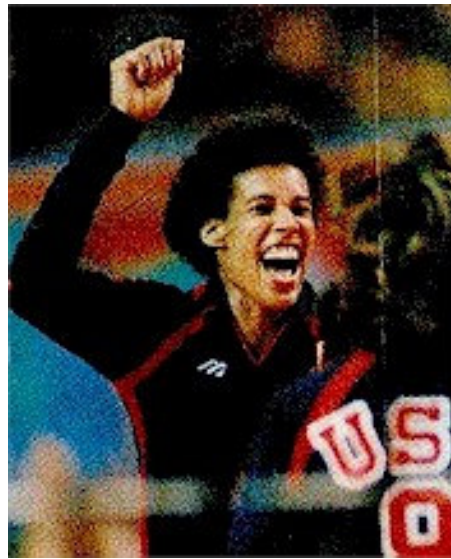


Figura 2.4
Faraó Akhenaten



Com as várias revisões recentemente publicadas, consideráveis progressos foram alcançados a partir da compreensão da etiologia, patogênese, história clínica, e administração da SMF.^{19,20,21}

3 EPIDEMIOLOGIA

Baseado nos cálculos brutos do tamanho população/área e o número de pacientes com Marfan nos arquivos do Hospital Johns Hopkins, a prevalência foi calculada como sendo entre 4 a 6 por 100.000 indivíduos.² Porém, em estudos mais atualizados, estes valores sobem para 10 por 100.000 indivíduos.³ Como as manifestações da síndrome de Marfan podem estender dos limites de normal ao paciente clássico com várias características, na qual o diagnóstico é inquestionável, a prevalência atual da síndrome de Marfan excede claramente esta estimativa.²

A expectativa de vida média tem aumentado significativamente desde de 1972, aproximando-se da população geral.^{1,3}

Tal síndrome acontece em todas as raças e todos os grupos étnicos principais que residem nos Estados Unidos. As taxas de prevalências de outros grupos étnicas não estão bem determinadas em outros países, mas casos de síndrome de Marfan já foram relatados em diversas partes do mundo.²

4 CLÍNICA

A síndrome de Marfan (SMF) continua sendo definida, em grande parte, pelas características clínicas e modo de herança, apesar da descoberta do defeito fundamental. Só em famílias nas quais a mutação específica foi definida, ou naquelas em que a ligação do fenótipo clássico do locus da fibrilina-1 no cromossomo 15 pode ser afirmada, deverá a análise molecular contribuir para o diagnóstico. Embora muitos sistemas sejam afetados, as características principais que definem o fenótipo clássico se aparecem em quatro sistemas: o músculo-esquelético, o oftalmológico, o cardiovascular e o sistema nervoso central (SNC). A tabela 4.1 resume as manifestações mais prevalentes observadas em 50 pacientes sucessivos.²

Foram examinados os registros de 257 pacientes com SMF no Hospital Johns Hopkins avaliando-se a expectativa de vida e causas de morte. O estudo foi executado quanto a terapêutica, clínica e cirúrgica, e não se obteve virtualmente nenhum impacto benéfico na sobrevivência do paciente. A sobrevivência havia caído a 50% para homens com idade até 40 anos e para mulheres com idade até 48 anos, uma redução da expectativa de vida de cerca de 30 a 40% para ambos os sexos. A média de idade da morte dos 72 pacientes foi de 32 anos. A causa imediata de morte em mais que 90% de casos era uma complicação cardiovascular. Dissecção ou ruptura da aorta e regurgitação crônica da válvula aórtica com parada cardíaca

congestiva respondida pela vasta maioria de mortes.²³

Tabela 4.1 Características clínicas da Síndrome de Marfan observadas em 50 pacientes*

Características clínicas	Nº Casos relatados
Músculo-esquelético	50/50
Aracnodactilia	44/50
Envergadura/altura abaixo da média para idade	36/47
Deformidade torácica (<i>pectus</i>)	34/50
Palato alto e arqueado	30/50
Altura >95 % para idade	29/50
Hiperflexibilidade articular	28/50
Deformidade da coluna vertebral	22/50
Pés plano	22/50
Oftalmológico	35/50
Ectopia do cristalino	30/50
Miopia	17/50
Cardiovascular	49/50
Clique meso-sistólico	15/50
Clique meso-sistólico e murmúrio sistólico tardio	9/50
Murmúrio de regurgitação aórtica	5/50
Murmúrio regurgitação mitral	3/50
Prótese de válvula aórtica	5/50
Ecocardiograma anormal	48/50
Amplificação aórtica	42/50
Prolapso de válvula mitral	29/50
História familiar	40/47
Casos documentados adicionais de síndrome	40/47
Casos esporádicos (mutações novas)	7/47
Genealogia obscura ou desconhecida	3/50

* Pyeritz e McKusick (1979)

4.1 Manifestações Músculo-esqueléticas

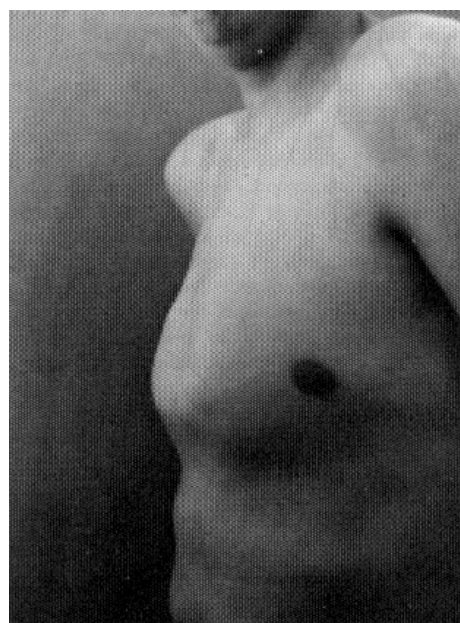
Altura média na SMF é maior do que os familiares não afetados ou da população em geral, conforme a média para mesmo sexo, idade, raça e fatores culturais.²²

No nascimento, crianças afetadas tendem a ser mais altas que o normal, uma discrepância que persiste, embora a taxa de crescimento não seja maior do que não as crianças não afetadas. Os membros são desproporcionalmente longos quando comparados com o tronco (dolicoostenomelia). 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 de envergadura/altura varia com idade durante crescimento normal, mas na pessoa afetada pela SMF é normalmente pelo menos dois desvio-padrão abaixo da média para idade, raça e sexo. A relação de envergadura/altura pode ser exagerada devido a alterações promovidas pela escoliose ou cifose anormal. A aracnodactilia se apresenta em numerosas outras síndromes e permanece de forma geral como uma característica subjetiva.² Tentativas para prover um critério radiológico por meio da relação de comprimento e largura dos ossos de mão (índice metacarpiano) não demonstraram melhoria no poder diagnóstico, justificando assim o tempo, custo, e exposição à radiação.²⁴

Existem manobras simples como o sinal do dedo polegar (sinal Steinberg) (Figura 4.1) e sinal do punho de Walker-Murdoch (Figura 4.2) que são auxiliares quando positivos. Porém, estas manobras estão sujeitas a interpretação do observador e podem refletir a frouxidão longitudinal da mão em lugar de aracnodactilia.²

Figura 4.1 Sinal Steinberg**Figura 4.2** Sinal do punho de Walker-Murdoch

O aumento do crescimento longitudinal das costelas produz deformidades no tórax anterior: depressão (*pectus excavatum*) (Figura 4.3) ou protrusão (*pectus carinatum*) do esterno. (Figura 4.4) Nestes casos, o tórax é freqüentemente assimétrico, com a alteração da fixação das articulações costocodrais (normalmente à esquerda). A deformidade do tórax anterior pode mudar notadamente durante o crescimento dos arcos costais. Um *pectus excavatum* moderado em uma criança poderá evoluir negativamente em alguns anos, podendo ficar assimétrico, ou ainda converter-se a um defeito de *pectus carinatum*.²

Figura 4.3 *Pectus excavatum***Figura 4.4** *Pectus carinatum*

A flexibilidade articular é freqüentemente presente, mas tem pouca especificidade diagnóstica. Os dedos, pulsos, cotovelos e joelhos (*genu recurvatum*) são geralmente hiperextensivos nestes pacientes. A frouxidão dos ligamentos carpais produz pés planos (*pes planus* com ou sem calcâneo plano valgo) (Figura 4.5). Alguns pacientes demonstram extensão limitada ou contratura congênita inequívoca, normalmente dos dedos ou cotovelos, que podem coexistir com frouxidão de outras articulações. Esta flexibilidade articular pode conduzir a deslocação periódica, geralmente da primeira articulação metacarpiano-falangiana e da rótula. A frouxidão do tornozelo e do pé produz instabilidade e várias deformidades dos pés, além de *pes planus*. Se ignorado nos primeiros anos, pode resultar em muitos distúrbios de marcha ao longo da vida. A flexibilidade articular dos dedos, cotovelos e joelhos diminuem freqüentemente com idade. Em idosos, mudanças artríticas degenerativas são comuns em articulações que eram previamente flexíveis causando assim reclamações de desconforto, as quais surgem em pacientes com SMF de todas as idades.²⁵

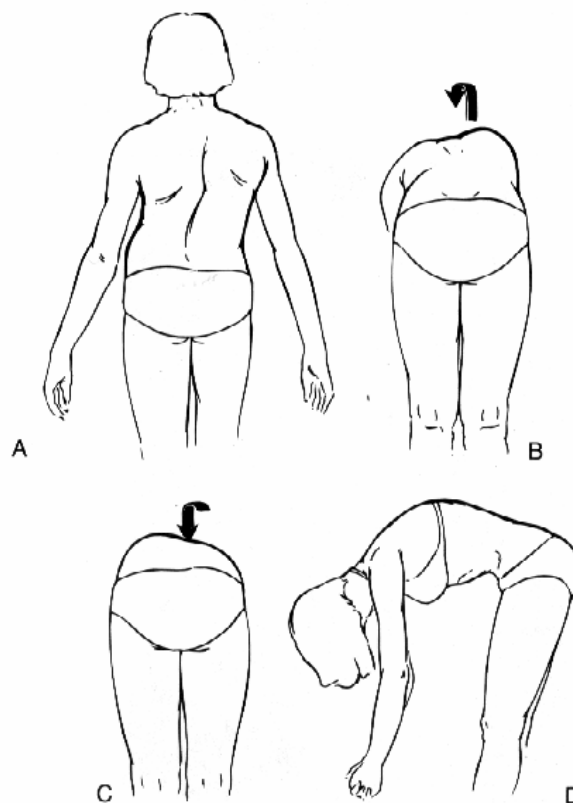
Figura 4.3 *Pes planus* (A e B)



Escoliose pode acontecer em um ou mais locais ao longo da coluna vertebral e geralmente pode piorar durante os períodos de crescimento rápido, como no início da adolescência.² Em um estudo de uma população clínica relativamente imparcial, a prevalência de escoliose severa era de aproximadamente 10%, valor este menor do que fora sugerido em

estudos anteriores. Graus moderados de curvatura podem ser mais bem observados clinicamente por detrás dos pacientes eretos quando eles dobram adiante aos quadris com braços esticados para baixo e mãos em contato ao longo do corpo. Assim a curva da coluna vertebral será mais evidente ou um ombro poderá ser mais alto do que o outro (Figura 4.6). A escoliose torácica é facilmente visualizável no raio-X torácico de rotina. A cifose da região torácica ou toracolumbar é acompanhada freqüentemente de escoliose, porém em muitos pacientes, uma correção da cifose torácica moderada ou até mesmo a ocorrência de lordose torácica, resulta em uma diminuição do diâmetro ântero-posterior do tórax. A ocorrência de espondilolistese na região de lombo-sacral acontece em alguns pacientes jovens em uma freqüência mais alta do que a esperada na população geral.²⁶

Figura 4.6 Curvatura anormal da coluna vertebral



A deslocação congênita do quadril apresenta uma frequência aumentada, mas não é um problema comum. Uma depressão anormalmente funda da articulação do quadril (*protrusio acetabuli*) acontece em aproximadamente 50% de pacientes com Marfan causando inaptidão ocasionalmente.²⁶ Como atualmente os pacientes possuem uma expectativa de sobrevida relativamente maior, a artrite degenerativa do quadril, joelhos e outras articulações está se tornando uma reclamação mais comum.²

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 pré-disposição de apnéia obstrutiva e distúrbios do sono.²

Estudos sobre osteoporose em pacientes com SMF tiveram conclusões discrepantes. Análises realizadas anteriormente, na década de setenta, são incertas por causa da potencial confusão com a doença Homocistinúria, na qual a osteoporose acontece claramente. Uma investigação usou raios-X *dual-energy absorptometry* da espinha lombar, fêmur de proximal, e corpo total em 17 mulheres na pré-menopausa com SMF. A conclusão foi que as mulheres com Marfan apresentam anormalmente baixa estatura corporal e redução da densidade mineral do fêmur proximal.²⁷ Em outro estudo, qual avaliou apenas o antebraço distal, com 10 homens e 4 mulheres com a síndrome, não apresentou redução mineral sendo assim contrário à conclusão anterior relatada.²⁸ Por isso investigações adicionais são necessárias, especialmente agora que a fibrilina é conhecida como componente da matriz extracelular do osso e capaz de ligar-se aos íons cálcio. Como as pessoas com SMF estão vivendo por mais tempo, a possibilidade de um risco aumentado de fratura deveria ser explorada, especialmente em mulheres.²

4.2 Manifestações Oftalmológicas

A superfície anterior da íris apresenta uma textura lisa, aveludada e translúcida em aproximadamente 10% de casos com Marfan. Tipicamente, o músculo ciliar é hipoplásico nestes pacientes.²

Na maioria dos casos, o cristalino é de tamanho normal, mas esferofaquia acontece em 3% de pacientes e está associada com erros de refração severos. A subluxação (deslocamento parcial) (Figura 4.7) e a luxação (deslocamento completo da pupila) do cristalino (ectopia *lentis*) acontece em uma proporção de casos variavelmente estimados entre 50 a 80%, sendo normalmente bilateral, e não é freqüentemente evidente ao nascimento.²⁹

Figura 4.7 Ectopia do cristalino



O cristalino é deslocado geralmente na direção superotemporal, a zônula ciliar normalmente permanece intacta e a acomodação é possível. A subluxação tende a evoluir cedo, entre 2 e 4 anos de idade, ou no início da adolescência (idade de 9 a 12 anos). Um dos

problemas é que subluxação posterior passa facilmente despercebida em um exame rotina. Ocasionalmente o cristalino na SMF se deslocará para câmara anterior da órbita ocular (geralmente como resultado de trauma), produzindo glaucoma agudo. A descoberta de mínima subluxação do cristalino é aumentada pela análise direta de um oftalmoscópio. A subluxação é sugerida pela flutuação da íris com acomodação do cristalino (iridodonese). Em qualquer paciente com suspeita de SMF deverá ser submetido a um exame com biomicroscópio (instrumento oftalmológico que consiste em um microscópio associado a uma fonte luminosa retangular) com a pupila completamente dilatada. Porém, por causa de hipoplasia do músculo ciliar, a indução da midríase torna-se prejudicada.²

O comprimento axial do globo ocular pode estar aumentado, contribuindo para a miopia e aumentando o risco de descolamento da retina (especialmente em comprimentos axiais maiores do que 25mm), além da subluxação do cristalino. Assim como o glaucoma, a prevalência de descolamento da retina aumenta com a extração do cristalino.²⁹ Estudos da forma da córnea (ceratometria) nos mostraram que a maioria das pessoas com SMF apresentam as córneas relativamente planas.² (Tabela 4.2)

Tabela 4.2 Forma da córnea na Síndrome de Marfan*

Idade (anos)	Medida do olho	Média de leitura do ceratômetro (dioptria ± desvio)
1-8	37	40.9 ± 2.4
9-14	28	40.8 ± 2.3
15 +	72	41.9 ± 1.7

* Olho de adulto tem leitura no ceratômetro normal entre 43.7 ± 0.2.

O gama de erros de refração descobertos na SMF é extremamente amplo e não

se limitada à miopia. Porém a miopia é freqüente e pode surgir desde a infância e de forma severa. Enquanto anormalidades do globo ocular, da retina, do cristalino e da córnea podem prejudicar visão, uma córnea plana tende a corrigir miopia.²

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. Esta característica tem seu desenvolvimento típico na quinta década de vida.²

Previamente, a maioria dos casos de glaucoma seguiu-se com extirpação cirúrgica do cristalino. Porém, aproximadamente 20% das pessoas com SMF agora desenvolvem mudanças glaucomatosas.²

4.3 Manifestações Cardiovasculares

As duas características cardiovasculares mais comuns na SMF são prolapso de válvula mitral e dilatação da aorta ascendente.³⁰ Essas duas podem resultar em regurgitação mitral, enquanto a segunda pode resultar em regurgitação aórtica e predisposição a dissecação aórtica e ruptura. A idade média da morte está reduzida entre 30 a 40% em pessoas com SMF, sendo que quase todas as mortes precoces são o resultado de uma complicação cardiovascular.²³

Aproximadamente 60% dos pacientes têm sinais auscultatórios de patologia de válvula mitral ou aórtica, porém o restante pode apresentar resultados normais ao exame

físico cardiovascular.²² Neste contexto, a ecocardiografia aumenta significativamente a descoberta de anormalidades cardiovasculares, com uma melhoria concomitante na habilidade para diagnosticar a SMF. Por exemplo, considerando que um terço destes pacientes possua um ou múltiplos cliques sistólicos ou murmúrios sistólicos de origem mitral presumida, a ecocardiografia nos mostrará que 50 a 80% de todos os pacientes com Marfan, independente de idade ou sexo, apresentam prolapso, pelo menos, do folheto mitral posterior. O prolapso é freqüentemente holo-sistólico, com exagerada excursão do folheto espessado, sugerindo a redundância do tecido valvular. Dilatação do anel mitral é comum e a calcificação acontece em uma minoria. Prolapso de válvula mitral pode não ser clinicamente ou ecocardiograficamente visualizável durante infância, mas podem ser notados vários anos depois. O grau de prolapso pode piorar com idade, e a regurgitação mitral pode aparecer e progredir hemodinamicamente em alguns pacientes que inicialmente só possuíam prolapso.³¹ Até mesmo nas crianças, a regurgitação mitral pode tornar-se tão severa a ponto de necessitar a correção cirúrgica da válvula ou até mesmo a substituição.²

A ecocardiografia transtorácica da aorta com Marfan, em crianças e adultos, mostra-nos prontamente o diâmetro da aorta de proximal aumentado. Esta dimensão, medida ao nível das cúspides das válvulas aórticas, e relacionando idade e área de superfície de corpo, é normalmente, mas não sempre, maior que o limite superior da extensão normal até mesmo em crianças jovens. A dilatação começa nos seios de Valsalva e pode permanecer limitado ou progredir para a aorta ascendente. Exceto quando ocorre dissecação, a dilatação raramente progride até a artéria inominada. Roman, Devereux e colegas sugerem que a dilatação sobre a junção de sinotubular seja um fator preditivo forte de complicações aórticas.³² Nos trabalhos de Pyeritz (1993b) e Silverman (1995), sugerem que o fator preditivo mais forte de dissecação da aorta ascendente, independente do calibre atual da raiz da aorta, seja uma história de uma dissecação aórtica em algum parente.²

O calibre da aorta de proximal aumenta durante infância na SMF por causa do crescimento físico. Entretanto após a maturação do esqueleto, é seguro afirmar que aquela amplificação adicional da raiz da aorta seja devido a uma dilatação patológica. O anel da válvula aórtica também pode dilatar; porém, é a dilatação na região do cume sinotubular que resulta em fracasso eventual das cúspides da válvula aórtica. Como a aorta continua dilatando, ocorre o aumento do fluxo de regurgitação. A resposta ventricular esquerda para regurgitação aórtica na SMF é qualitativamente semelhante a outras causas de regurgitação aórtica crônica, mas a sucessão de eventos seguintes pode evoluir mais rapidamente na SMF. Dessa forma, o ventrículo esquerdo dilata para compensar o volume aumentado. Eventualmente o miocárdio começa a falhar e mudanças miopatológicas irreversíveis começam a surgir. No estágio final, caso não ocorra morte do paciente por dissecação ou ruptura da aorta, a morte acontece por falência cardíaca congestiva.³³

A ecocardiografia exhibe freqüentemente a aorta ascendente com uma distância de 4 a 6 cm acima da válvula aórtica e esta pode ser a primeira pista para a confirmação clínica de que aconteceu dissecação silenciosa. Porém, caso se suspeite de uma dissecação, prefere-se uma ecocardiografia trans-esofágica ou ressonância magnética para o formulação diagnóstica não invasiva.³⁴ Além disso, o tempo economizado alcançando em um diagnóstico por meio de meios não invasivos aumenta sobrevivência dos pacientes que necessitam realizar um procedimento cirúrgico.³⁵

A dilatação ascendente da aorta é mais suscetível a dissecação ou ruptura traumáticas. Numerosos casos de dissecação ou ruptura, freqüentemente associados com morte súbita, aconteceram em pessoas com SMF, enquanto eles estavam exercitando-se ou quando elas eram envolvidas em acidentes automobilísticos na qual ocorreu dano por desaceleração.²

Vários casos relatados descrevem a ruptura ou dissecação da aorta e outras artérias de grande porte em mulheres grávidas afetadas por SMF. A produção cardíaca aumentada acontece durante o segundo trimestre de gestação, acarretando maior tensão na dilatação da aorta ascendente do que em não gestantes. Uma pesquisa retrospectiva maior examinou 105 gravidezes sendo 26 mulheres com SMF. Só uma morte aconteceu, devido à endocardite em uma mulher com doença de válvula mitral severa que precedeu a gravidez (McKusick, 1972). Seguiu-se o acompanhamento de 21 mulheres por 45 gravidezes depois disso (Rossiter *et al.*, 1995). Ninguém com dilatação mínima da aorta (menos de 42mm) teve qualquer complicação vascular durante a gravidez, e a ecocardiografia a cada 6 semanas não mostrou dilatação adicional da aorta. Durante o acompanhamento destas mulheres, por uma média de 6 anos, comparou a um grupo de mulheres nulíparas com SMF com semelhante severidade, porém nenhuma sofreu agravação cardiovascular atribuível para gravidez. Duas mulheres (uma com regurgitação aórtica e dilatação aórtica moderada e outra com uma dissecação preexistente) sofreram dissecação aguda da aorta descendente durante gravidez.²

As propriedades elásticas da aorta de Marfan são distintamente anormais. A parede é consideravelmente mais rígida do que o esperado; isto é associado com velocidade de ondas do pulso sistêmico aumentada. Investigações estão sendo realizadas para definir exatamente quais são estes índices de elasticidade da aorta, para assim determinar de uma forma mais precisa o prognóstico destes pacientes.²

A radiografia de tórax é uma técnica pouco sensível para detectar alargamento da raiz aórtica ou dissecação incipientes. A dilatação proximal da aorta ascendente é visível no raio-X frontal somente quando significativo; alargamentos moderados estão freqüentemente encobertos pela coluna vertebral e pela silhueta cardíaca.³⁶ (Figura 4.8)

Figura 4.8 Radiografia com presença de dilatação aórtica ascendente



Nenhuma anormalidade eletrocardiográfica (ECG) típica é evidente. Alterações são o resultado da regurgitação valvular crônica, normalmente depois que estas lesões tornaram-se clinicamente reconhecíveis. Desvios do eixo acontecem por causa da rotação do coração por *pectus excavatum* severo ou por lordose torácica.²

Na aortografia, a dilatação da aorta de Marfan é característica. A amplificação é simétrica e começa nos seios de Valsalva. Raramente a dilatação estende-se até a artéria inominada, sendo que a aorta ascendente possui uma aparência de cuia, quando material contrastado é injetado.²

A ressonância magnética permite uma visualização soberba de toda a aorta e é

útil para detectar dilatação, dissecação, e coarctação (nenhuma prevalência aumentada na SMF) em qualquer lugar de toda a sua extensão, incluindo seus principais ramos. Como um método para acompanhar a evolução e o surgimento de problemas aórticos (outros do que a simples dilatação da raiz), especialmente em pós-operatórios, a ressonância magnética geralmente é o melhor método, sendo inclusive superior à tomografia computadorizada.³⁷

Alguns pacientes têm arritmia, normalmente supraventricular. A regurgitação mitral promove amplificação atrial, a qual predispõe a fibrilação atrial. Sempre deveriam ser interrogados os pacientes sobre palpitações ou tonturas, em repouso e em exercício. Qualquer sintoma deveria incitar avaliação adicional, geralmente com monitorização eletrocardiográfica de 24-horas.²

4.4 Cauda Dural

Ectasia da bolsa dural caudal é um achado comum, evidente na radiografia da coluna lombo-sacral como erosões ósseas, especialmente dos forames neurais, e na tomografia computadorizada axial ou na ressonância magnética como um canal neural alargado.²

Uma manifestação extrema é a meningocele intrapélvica que pode apresentar-se como uma massa pélvica e pode confundir com um cisto ovariano ou tumor. A dura pode apresentar-se extremamente fina e frágil quando manipulada. A ectasia dural é normalmente assintomática, mas deveria estar no diagnóstico diferencial de um paciente com Marfan com uma dor na coluna lombar e radicular baixa ou com perda de força nos membros inferiores.³⁸

4.5 Pele

A anormalidade predominante da pele é estrias atróficas, geralmente localizadas acima dos ombros, região lombar e quadris laterais. Estrias gravídicas (*striae gravidarum*) podem ser características de em mulheres com SMF. A pele entretanto não é extraordinariamente frágil ou suscetível a contusões ou má cicatrização, porém pode ser hiper-extensível.²

Hérnias freqüentemente acontecem, especialmente na região inguinal. Elas podem aparecer logo na infância e uma história de múltiplos tratamentos não é incomum.²

4.6 Sistema Pulmonar

Pneumotórax espontâneo acontece em aproximadamente 5% de pacientes com Marfan. Alguns pacientes possuem a capacidade pulmonar total e o volume residual reduzidos, notadamente atribuível a cifo-escoliose deformante ou ao *pectus excavatum*. Até mesmo em pacientes sem distorção torácica, a capacidade vital forçada é constantemente menor do que a esperada, baseado na idade e altura. Porém, o uso de um fator de avaliação mais preciso do tamanho torácico, como a altura sentando, mostram que volumes de pulmão estáticos na ausência de escoliose severa e *pectus excavatum* não são notadamente anormais.

A prevalência de distúrbios respiratórios durante o sono provavelmente não é tão alto quanto sugerido no estudo de Cistulli e Sullivan (1993), mas o paciente (ou cônjuge) deveria ser diretamente questionado sobre roncar, respiração periódica noturna ou hipersonolência diurna, especialmente na presença de marcada de retrognatia.²

4.7 Sistema Nervoso Central

Relata-se que as pessoas com síndrome de Marfan não apresentam nenhum prejuízo de função cortical. Realmente, avaliou-se consecutivamente 30 pacientes em idade escolar sendo que todos tiveram o desenvolvimento intelectual e motor normais. Porém, a metade destes jovens paciente teve um ou mais déficits neuropsicológicos, inclusive inaptidão de aprendizagem, déficit de atenção (com ou sem hiperatividade), imaturidade neuronal e discrepância na performance verbal (Hoffman *et al.*, 1988). A hiperflexibilidade da mão e do pulso contribuiu para déficit posterior, mas a patogênese do restante dos problemas ainda é obscura. Outros estudos acharam problemas com tarefas que requerem atenção visual contínua e habilidades de construção visuais; estas dificuldades não puderam ser explicadas simplesmente em base da acuidade visual reduzida.²

5 DIAGNÓSTICO

5.1 Diagnóstico Clínico

Cada um dos achados clínicos da Síndrome de Marfan (SMF) 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 SMF, 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 SMF (luxação do cristalino, dilatação ou dissecção da aorta, ectasia dural) do que nos achados mais brandos (miopia, prolapso mitral estatura elevada, frouxidão articular e aracnodactilia). Os critérios diagnósticos clínicos propostos recentemente por um comitê internacional estão resumidos na tabela 5.1. Para que seja feito o diagnóstico de Síndrome de Marfan é necessário, para um caso isolado, sejam preenchidos critérios maiores em, pelo menos, dois sistemas diferentes e o envolvimento de um terceiro sistema. Para o membro de uma família, deve-se preencher um critério maior na história familiar e um critério maior em um sistema e o envolvimento de um segundo sistema. Os novos critérios tornam menos provável que para casos excepcionais, como uma pessoa com ectopia do cristalino e um aneurisma de aorta descendente com um *habitus* normal e uma história familiar negativa, seja estimado o diagnóstico de Síndrome de Marfan. Similarmente,

a ocorrência familiar de escoliose, pectus excavatum e prolapso da válvula mitral, embora merecendo consideração de Síndrome de Marfan, não se garanta esse diagnóstico e que poderia bem representar o fenótipo MASS.³

Tabela 5.1 Critérios diagnóstico da Síndrome de Marfan

Sistema	Critérios	
	Maiores	Menores
Esquelético	Presença de pelo menos quatro dos seguintes componentes: <ul style="list-style-type: none"> - pectus carinatum - pectus excavatum necessitando cirurgia - diminuição na razão dos membros superiores para os inferiores ou da envergadura para a altura maior que 1,05 - sinais de punho (Walker-Murdoch) e polegar (Steinberg) - escoliose maior que 20 graus ou espondilolistese - redução na extensão do cotovelo (menor que 170 graus) - rotação medial do maléolo medial provocado por pé plano - protrusão acetabular (profundidade anormal do acetábulo com erosão acentuada) de qualquer grau (verificado em radiografia). 	Dois componentes maiores ou um componente maior e pelo menos dois dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> - pectus excavatum de intensidade moderada - hiper mobilidade articular - palato muito arqueado com dentes apinhados - aparência facial (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmia, retrognatia, fissuras palpebrais inclinadas para baixo)
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> - luxação do cristalino 	Pelo menos dois dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> - córnea anormalmente plana (medida por ceratometria) z- aumento do crescimento axial d globo (medido por ultrassom) - íris hipoplásica ou músculos ciliares hipoplásicos provocando diminuição da miose pupilar

Cardiovascular	Pelo menos um dos seguintes: - dilatação da aorta ascendente, com ou sem sopro aórtico, envolvendo o seio de Valsalva - dissecação da aorta ascendente	Pelo menos um dos seguintes: - prolapso da válvula mitral com ou sem sopro mitral - dilatação da artéria pulmonar, na ausência de causa óbvia, antes dos 40 anos. - calcificação do ânulo mitral antes dos 40 anos - dilatação ou dissecação da aorta torácica descendente ou abdominal abaixo dos 50 anos.
Pulmonar		Pelo menos um dos seguintes: - pneumotórax espontâneo - bolhas apicais (verificado por radiografia do tórax)
Pele		Pelo menos um dos seguintes: - estrias atróficas sem causa óbvia - hérnia recorrente ou incisional
Nervoso	- ectasia lombossacral da dura (verificado pela TC ou RNM)	
História familiar / genética	Pelo menos um dos seguintes: - ter pai, filho ou irmão que tenha esses critérios diagnósticos independentemente. - presença de mutação FBN1 - presença de haplotipo perto de FBN1, herdado por descendência	

5.2 Diagnóstico Diferencial

Dois exames especializados são necessariamente feitos em qualquer pessoa que se suspeite de Síndrome de Marfan: exame ocular com lâmpada de fenda (para detectar ectopia do cristalino) e ecocardiografia (para ver se estão presentes prolapso da válvula mitral e dilatação da raiz da aorta).²

Doenças que devem rotineiramente ser excluída quando se considera o diagnóstico de Síndrome de Marfan estão listadas na tabela 5.2.

Tabela 5.2 Doenças que dividem achados clínicos com a Síndrome de Marfan.

Esquelético

Homocistenúria

Aracnodactilia contratural congênita

Fenótipo MASS (incluindo síndrome do prolapso da válvula mitral)

Síndrome de Sprintzen-Goldberg

Osteogênese imperfeita

Pseudoxantoma elástico

Eunucoidismo ou atraso na puberdade

Síndrome de Klinefelter (47,XXY)

Trissomia do 8 (47,XX ou XY + 8)

Síndrome de camptodactilia de Goodman B

Síndrome de Stikler

Síndrome de surdez nervosa, anomalias oculares e habitus marfanóide

Miopatia de Nemaline

Síndrome de degeneração pigmentar, catarata, microcefalia e aracnodactilia.

Distrofia miotônica

Adenomatose endócrina múltipla tipo 2B

Síndrome de Achard

Ocular

Homocistenúria

Luxação congênita do cristalino

Síndrome de Weil-Marchesani

Síndrome de Ehlers-Danlos tipo VI

Síndrome de Stickler

Cardiovascular

Síndrome de Sprintzen-Goldberg

Aracnodactilia contratural

Síndrome de Ehler-Danlos tipos I, II, VI e outras variantes

Válvula aorta bicúspide, coarctação da aorta e aneurisma de aorta

Fenótipo MASS (incluindo síndrome do prolapso da válvula mitral)

Osteogênese imperfeita tipos I e IV

Aneurisma e dissecção de aorta familiares (incluindo “necrose medial cística de Erdheim”).

Aortite sífilítica

Polocondrite reativa

Espondilite anquilosante

Síndrome de Reiter

Pele

Fenótipo MASS

Ectasia dural

Neurofibromatose tipo I

Enquanto o entendimento das bases moleculares da SMF tem auxiliado grandemente o diagnóstico em casos específicos, não é apropriado atualmente solicitar esses exames rotineiramente para determinar se uma pessoa com sinais suspeitos tem uma mutação na FBN1 por pelo menos duas razões. Primeiro, descobrir mutações não é simples e nem amplamente realizado. Segundo, mutações na FBN1 causam outras doenças que não a SMF, doenças, essas, que os clínicos tem interesse em excluir, tais como:

- Síndrome de prolapso da válvula mitral, com ou sem as características esqueléticas;²

- fenótipo MASS – miopia, prolapso da válvula mitral, dilatação aórtica borderline e não progressiva e características inespecíficas de pele e esqueleto;²
- aneurisma aórtico predominante com outras características subdiagnósticas de Síndrome de Marfan;³
- características predominantes ou isoladas músculo-esqueléticas da Síndrome de Marfan;²
- ectopia do cristalino dominante – deslocação do cristalino com achados esqueléticos;²
- Ectopia do cristalino familiar, que associado com características oculares e esqueléticas da Síndrome de Marfan, somente pode ser diferenciado de uma Síndrome de Marfan “emergente” com um prolongado acompanhamento clínico, incluindo freqüentes ecocardiogramas;²
- Síndrome de Sprintzen-Goldberg associada a achados esqueléticos e cardíacos da Síndrome de Marfan com craniosinostose e anormalidades de desenvolvimento nervoso. Múltiplas apresentações distintas são incluídas nessa categoria diagnóstica. Heterogenicidade genética é provável.^{2,3}

5.2 Diagnóstico Molecular

Embora muitos testes moleculares auxiliares para o diagnóstico clínico da

Síndrome de Marfan foram propostos, todos descritos até hoje não possuem boa sensibilidade e especificidade. Análise de ligação e análise mutacional são os melhores métodos utilizados para determinar se uma pessoa está predisposta a desenvolver um fenótipo que está presente no restante da família. Nenhum teste sozinho pode estabelecer ou excluir o diagnóstico da Síndrome de Marfan. A análise de ligação está disponível para a consulta clínica e a análise mutacional está disponível somente para pesquisas.³

Análise de ligação pode determinar se uma pessoa herdou um alelo FBN1 que está associado com a doença do restante da família. Isso pode ser considerado em famílias com muitos membros afetados e que estão dispostos a participar da análise. Os marcadores usados para ligação na Síndrome de Marfan são altamente informativos e estão dentro do gene FBN1. Eles podem ser usados em aproximadamente 100% das famílias. Análise de ligação não está disponível para famílias em que somente um membro é afetado. Deve ser considerado que múltiplos fenótipos coincidem com a síndrome de Marfan e não são causados por mutações na FBN1. Além do mais, locus heterogenicidade para síndrome de Marfan não está definitivamente excluído. Portanto, análise de ligação deve ser somente usada, com grande cuidado, em famílias exibindo fenótipos atípicos e tem o maior valor preditivo quando um alelo particular é apresentado consistentemente co-segregado com doenças em grandes famílias.³

A análise mutacional direta para mutações em FBN1 é um processo ineficiente devido ao grande tamanho da molécula do gene, à alta fragmentação da sequência codificadora (65 éxons) e à ampla distribuição de mutações sem nenhum alelo mutante, o que é comum em populações específicas. Screening compreensivo falha em identificar uma mutação em uma grande porcentagem de indivíduos com Síndrome de Marfan (Dietz & Pyeritz 2001) e muitas mutações em FBN1 causam fenótipos que são distintos da Síndrome de Marfan. Na ausência de uma correlação definitiva fenótipo-genótipo, identificação da

mutação tem um pequeno valor prognóstico e não foi provado como uma fonte segura para guiar o manejo do paciente. Diagnóstico pré-sintomático ou pré-natal é possível em famílias selecionadas nas quais a verdadeira causa da doença já foi previamente identificada.³

Métodos baseados em proteínas para o diagnóstico molecular da Síndrome de Marfan estão sendo explorados (Ayohama *et al* 1995, Brenn *et al* 1996, Robinson *et al* 2000). Tanto a imunohistoquímica quanto a análise pulse-chase da proteína fibrilina-1 expressada em culturas de fibroblastos da derme podem detectar anormalidades na maioria das amostras de pacientes com a Síndrome de Marfan. Os dois métodos necessitam laboratórios especializados com perícia na execução e interpretação em testes. Pesquisas adicionais são necessárias para que se saiba a precisa utilidade clínica desses métodos.³

Tabela 5.3 Testes genéticos moleculares usados no diagnóstico da Síndrome de Marfan

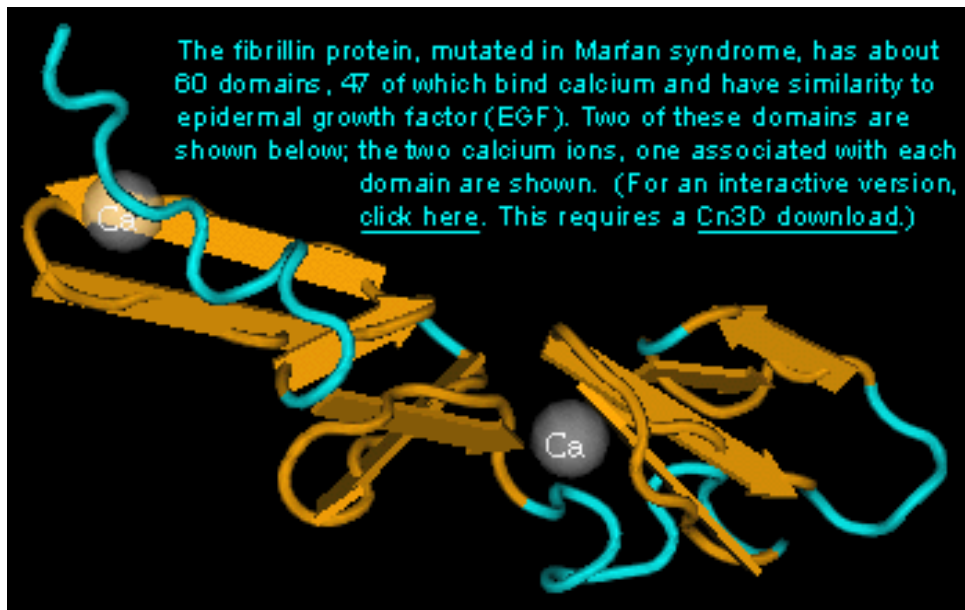
% de pacientes com resultado positivo	Mecanismo genético	Tipo de teste	Teste
Informação quase completa	Mutação FBN1	Baseado no DNA (ligação)	Clínica
Até 70%	Mutação FBN1	Baseado no DNA (detecção de mutação)	Clínica/pesquisa
Até ~90% (especificidade desconhecida)	Mutação FBN1	Baseado em proteína (imunohistoquímica)	Pesquisa
Até ~90% (especificidade desconhecida)	Mutação FBN1	Baseado em proteína (<i>pulse-chase</i>)	Pesquisa

6 FIBRILINA

Existem muitas doenças hereditárias que apresentam alterações no tecido conjuntivo, as quais provavelmente resultam de um componente anormal da matriz extracelular.²

A matriz extracelular é constituída por colágeno, fibras elásticas, microfibrilas e outros componentes.² As microfibrilas têm um diâmetro de 8-12nm e possuem um aspecto de “contas de colar”. Os feixes de microfibrila formam um arcabouço para a deposição de tropoelastina durante a fibrilogênese elástica.^{2,39} Sabe-se que, pelo menos, 8 proteínas diferentes fazem parte da estrutura das microfibrilas.²

A fibrilina-1, uma glicoproteína ligante do cálcio rica em cisteína (Figura 6.1), é o principal componente das microfibrilas extracelulares. Ela é organizada em fibras multiméricas compostas de dezenas ou talvez centenas de monômeros. Alterações no gene da fibrilina-1 levam à Síndrome de Marfan.^{2, 5,40}

Figura 6.1 Fibrilina-1

A fibrilina-1 foi isolada de culturas de fibroblastos humanos, caracterizada e batizada por Sakai, em 1986.⁵ Através da utilização de anticorpos monoclonais específicos para fibrilina, Sakai demonstrou a vasta distribuição no tecido conjuntivo da pele, pulmões, rins, vasculatura, cartilagem, tendões, músculos, córnea e zônula ciliar.⁴¹

Seu peso molecular é de 350 kDa, sendo que ela contém aproximadamente 14% de cisteína e, conseqüentemente, ligações dissulfídicas intra e inter-cadeias,⁵ o que dificulta a obtenção de preparações puras da proteína.⁴⁰ Os monômeros de fibrilina são sintetizados por várias células da matriz extracelular, incluindo fibroblastos, osteoblastos, células de músculo liso e pericondrócitos.² A proteína inicial tem uma seqüência que serve como molde e um propeptídeo que são clivados antes que ocorra a montagem das microfibrilas fora da célula.²

Estudos em invertebrados demonstraram que a estrutura e função da fibrilina vêm sendo conservadas ao longo da evolução.³⁹ Vários autores concluíram que a expressão dessa glicoproteína começa precocemente na embriogênese.²

Conforme elucidado previamente, a fibrilina-1 está distribuída tanto no tecido conjuntivo elástico quanto no inelástico, ao longo de todo o corpo.⁵ Suas funções estão diretamente relacionadas às das microfibrilas, já que são o seu principal componente. As microfibrilas atuam como um suporte para a deposição de tropoelastina; determinam a direção de crescimento das fibras elásticas; e desempenham um papel importante na ligação entre as fibras elásticas umas às outras, entre as fibras elásticas e outros componentes da matriz extracelular, e entre as fibras elásticas e as células.^{2,39}

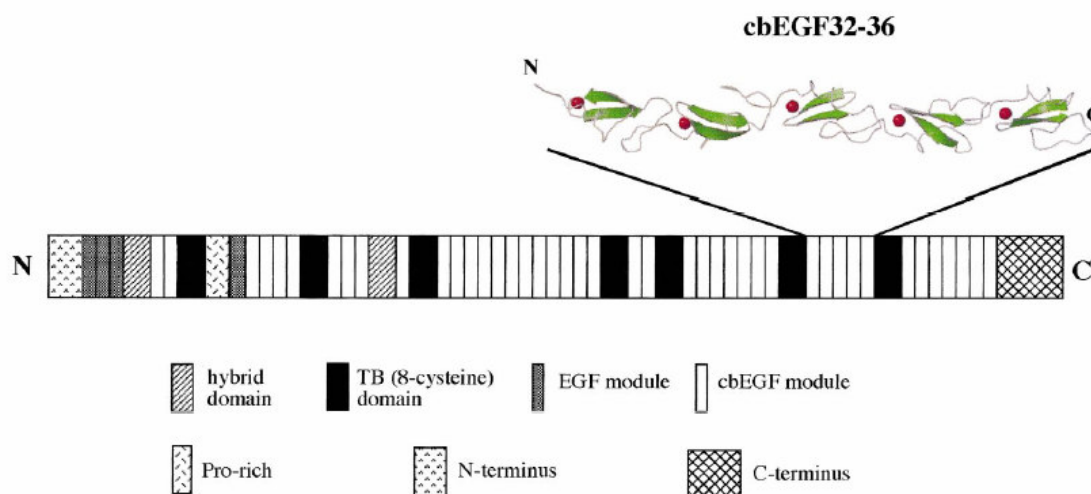
Na pele, as microfibrilas são o principal constituinte das fibras oxitalânicas, que se estendem perpendicularmente da junção derme-epiderme até a derme papilar.² Nas artérias elásticas, as microfibrilas estão associadas com as fibras elásticas que separam a camada muscular média e constituem a lamela elástica concêntrica; elas têm a capacidade de mudar a orientação das fibras de elastina e, assim, contribuem diretamente para a sustentação. No espaço subendotelial da aorta, elas acomodam as células endoteliais na direção do fluxo sanguíneo. As microfibrilas também são abundantes nos ligamentos e na cartilagem auricular. No cristalino, feixes de microfibrilas ricas em fibrilina fazem parte do aparato suspensor, e são responsáveis pela distorção mecânica do cristalino durante a acomodação da visão.³⁹ Consistem no principal componente da zônula ciliar.² Também estão presentes no osso e no periósteo, nas cartilagens hialina e epifisária, na sinóvia, enfim, em todas as interfaces epitélio-mesenquimais ao longo do corpo humano.³⁹

O gene da fibrilina-1 (FBN1) foi parcialmente clonado por dois grupos coordenados por Sakai⁴² e Ramirez, em 1991.² O RNAm tem aproximadamente 10Kb de comprimento, o que condiz com uma proteína de aproximadamente 350 kDa. Ambos os grupos identificaram o gene da fibrilina no cromossomo 15q21.^{5,42} Em 1993, Pereira *et al.*⁴³ elucidaram a organização genômica completa.^{2,5} Ele é constituído por 65 *exons* e seu tamanho estimado é de 200 Kb.^{5,43} O RNAm possui 9663 nucleotídeos com uma fita de leitura aberta

de 8613 nucleotídeos e regiões 5'e 3' não traduzidas com 134 e 916 nucleotídeos respectivamente.^{1,2}

A estrutura do FBN1 (Figura 6.2) foi elucidada a partir da seqüência do DNAc; o gene tem regiões distintas e seqüências repetitivas consistentes com a organização da maioria das proteínas estruturais da matriz extracelular.^{2,5} Primeiro ocorre a síntese da profibrilina, que depois origina a fibrilina. A estrutura da proteína é dividida em 5 domínios: A, B, C, D e E (Tabela 6.1) Os domínios B e D são compostos por *motifs* repetidos, que podem ser separados em 3 grupos. O primeiro tipo de *motif*, chamado *epidermal growth factor-like motif* (EGF), ocorre 47 vezes na fibrilina-1; esses *motifs* contêm 6 resíduos de cisteína. Destas 47 repetições, 43 têm uma seqüência consensual para a ligação de cálcio, e são chamadas de *calcium binding EGF-like motif* (cbEGF). O segundo tipo de *motif* apresenta 8 resíduos de cisteína e é análogo ao fator de crescimento transformado (TGF β ₁ *motif*, da família LTBP: *latent transforming binding protein*); este *motif* apresenta função de âncora. O terceiro *motif* estrutural representa uma fusão de partes dos outros dois *motifs* – EGF e TGF β ₁ – e é chamado de Fib *motif*.¹

Figura 6.2 Estrutura da FBN1



Além desses *motifs*, há 14 sítios potenciais para N-glicosilação (a maioria no domínio D); um sítio *arg-gly-asp* (RGD) para fixação celular (nos domínios B e D); e uma região rica em prolina (no domínio C) que parece atuar como uma região “em dobradiça”.³⁹

Lee *et al.*⁴⁴ encontraram um segundo locus para fibrilina (FBN-2), no cromossomo 5q23-q31.^{2,44} A fibrilina-2 é homóloga à fibrilina-1², porém a região rica em prolina do FBN1 é substituída por uma sequência rica em glicina na FBN-2.⁴⁰ Ela também é um componente das microfibrilas, entretanto com preferência pelas microfibrilas associadas à elastina.²

Tendo em vista a preponderância do *motif* cbEGF, fica evidente que ele deve desempenhar um papel muito importante na proteína. Na verdade, na ausência de cálcio a morfologia das microfibrilas torna-se difusa e indefinida.⁴⁰ É interessante notar que a região do *motif* cbEGF com maior afinidade para as interações com o cálcio é a cbEGF13, que está localizada na parte da FBN1 onde as mutações causam a forma mais severa da Síndrome de Marfan, a síndrome neonatal.⁴⁰

Tabela 6.1 Estrutura da proteína

Domínios da Profibrilina-1	Características
A	- Exon 1; sítio de clivagem.
B	- Exons 2-10.
C	- Exon 10; rico em prolina.
D	-Exons 11-63; maior domínio; 2240 aminoácidos.
E	- Exons 64-65;muito semelhante à fibrilina-2

7 ETIOLOGIA

Há mais de 60 anos, levantou-se a hipótese de que a síndrome de Marfan era o resultado de uma desordem generalizada do mesênquima. Era considerada como um conjunto de condições que faziam parte da doença classificada como desordem hereditária do tecido conjuntivo.²

Considerável progresso vem sendo alcançado nos últimos anos na tentativa de definir os defeitos básicos da doença em termos de gene e seus produtos.²

Kainulainen *et al.* não demonstraram ligação entre síndrome de Marfan a 5 genes do braço curto do cromossomo 2, que codificam componentes do tecido conjuntivo como: fibronectina, COL6A3, elastina, COL3A1 e COL5A2.²

Através de análises com marcadores polimórficos do genoma humano, em 1990, Peltonen e colegas mapearam defeitos genéticos no cromossomo 15 em 5 famílias com síndrome de Marfan. A ligação mais forte dentre os marcadores ocorreu com o D15S45, que se localizava na banda 15q22.1. Posteriormente, diversos estudos acabaram por confirmar esse locus.⁴⁵

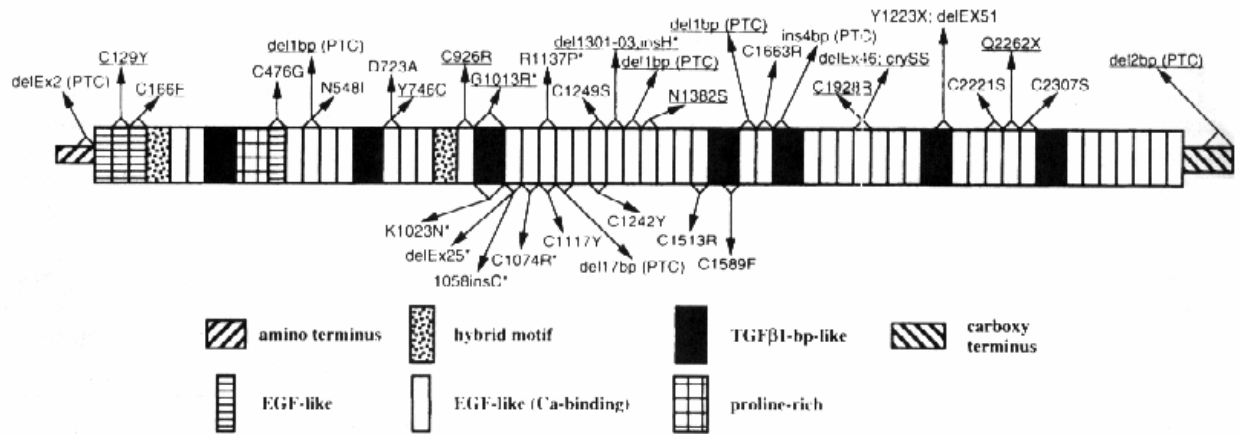
Pesquisas demonstraram amostras imunohistoquímicas anormais na pele e em culturas de fibroblastos de pacientes com síndrome de Marfan.⁴⁶ Análises de Milewicz *et al.* demonstraram amostras anormais de síntese, secreção e formação de matriz extracelular da fibrilina-1 na vasta maioria das culturas de fibroblastos provenientes de pacientes com síndrome de Marfan.⁴⁷

Maegenis *et al.* e Lee *et al.* mapearam o gene da fibrilina no cromossomo 15q21.1 através da técnica de hibridização *in situ*. Posteriormente, estudos de ligação utilizando marcadores polimórficos no locus correspondente a fibrilina (locus FBN1) demonstraram forte correlação entre o fenótipo da síndrome de Marfan e esse gene.^{44,48} Dietz *et al.* relataram a primeira mutação do locus FBN1 em um paciente com síndrome de Marfan, desse modo comprovando a relação causa-efeito entre a mutação no locus 15q21.1 e essa doença.⁴⁹

Um estudo colaborativo internacional demonstrou que não há evidências de heterogeneidade genética na síndrome de Marfan, mas essa possibilidade não pode ser excluída. Foi comprovado que em determinados casos não houve correlação entre a doença e o gene FBN1 no cromossomo 15 ou gene da fibrilina no cromossomo 5.⁵⁰

Collod *et al.* demonstraram a ligação de marcadores no locus 3p25-p24.2, sugerindo uma segunda forma de síndrome de Marfan localizada nessa região.⁵¹

Figura 7.1 Grande parte das mutações do FBN1 publicadas, que causam a SMF



8 PATOGÊNESE MOLECULAR

A patogênese da síndrome de Marfan pode ser considerada em níveis progressivamente mais complexos, desde moléculas teciduais até o organismo por inteiro. Este é o mais importante desafio encarado pelos investigadores, já que somente a real compreensão de como surgem os fenótipos pleomórficos permitirá que tratamentos mais efetivos sejam desenvolvidos.²

Apesar de a estrutura das microfibrilas ainda não estar totalmente esclarecida, sabe-se que elas são agregados de múltiplas proteínas estruturais, sendo que a mais importante é a fibrilina. Teoricamente, o fenótipo da síndrome de Marfan poderia ser o resultado de um defeito em qualquer um dos componentes das microfibrilas, no processamento pós-traducional ou na construção final da estrutura molecular.²

Até o momento, não há evidência genética ou molecular de que outra molécula, além da fibrilina-1, ou outro efeito, além de mutações estruturais, sejam a causa da SMF.²

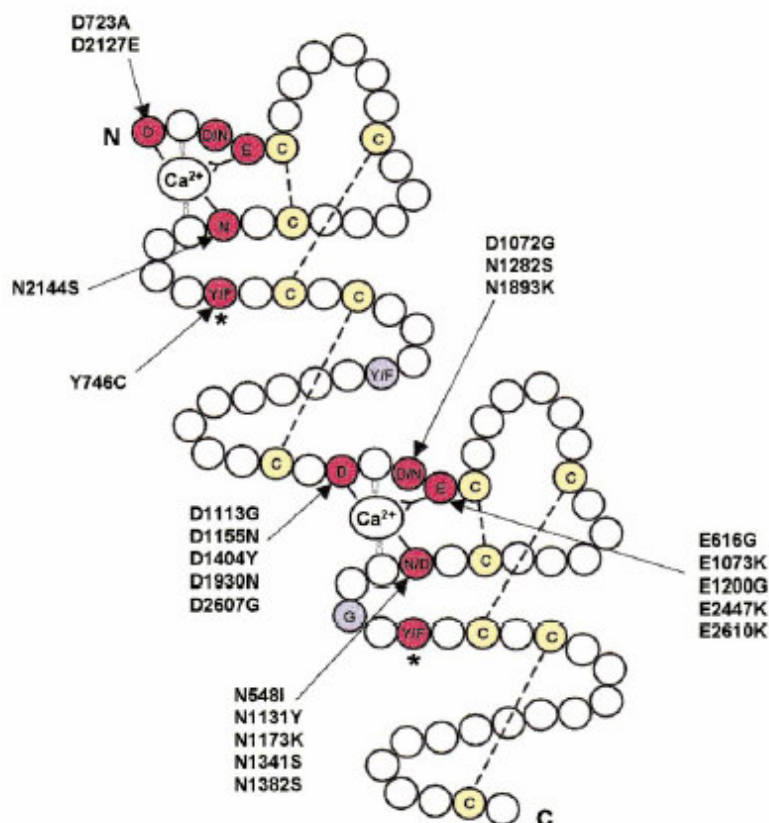
Desde 1991, uma ampla variedade de mutações que causa a síndrome de Marfan foi encontrada no locus FBN1.²¹ Mais de 300 mutações no FBN1 que causam essa

síndrome e outros fenótipos relacionados já foram descritos. Deste modo, há uma extensiva heterogeneidade intragênica desse gene, e é improvável que uma mutação “comum, universal” possa emergir.²

A partir dos dados analisados sobre as mutações, podem ser feitas algumas considerações:

- não foram encontradas extensas deleções;
- não há *Hot Spots* (locais mais frequentes de mutação) ao longo do gene;
- a mutação mais comum foi a *missense*, afetando os *calcium-binding EGF-like* (*epidermal growth factor like*) principalmente (Figura 7.2);

Figura 8.1 Algumas mutações identificadas nos *EGF-like motifs* do DNA de pacientes com SMF



- uma freqüente classe de mutações se refere à substituição de resíduos de cisteína dos *EGF-like*.

Obs. Os *EGF-like motifs* são resíduos de aproximadamente 45 aminoácidos e contém 6 resíduos de cisteína conservados. Esses são pareados para formar ligações dissulfídicas de um modo característico. Ligações com cálcio protegem a fibrilina-1 contra degradação proteolítica, enfatizando a importância deste na integridade estrutural dessa molécula.

O impacto das mutações no locus FBN1 foi primeiramente caracterizadas em culturas de fibroblastos da derme pelo (a):

- tamanho do monômero mutante;
- quantidade de síntese dos monômeros mutantes;
- quantidade de secreção;
- deposição da fibrilina na matriz extracelular;
- ultraestrutura das microfibrilas.

As mutações no FBN1, em aproximadamente 70% dos pacientes, são da variedade *missense* (substituição de um único nucleotídeo, resultando em uma mudança do códon e no aminoácido correspondente) e por essa razão não reduzem o tamanho do monômero de fibrilina.²

A maioria das mutações resulta em deposição de menos de 35% da quantidade de fibrilina esperada na matriz extracelular. Esse resultado e o fenótipo extremamente severo encontrado em alguns pacientes que possuem apenas uma mutação *missense* em um dos alelos do FBN1 conduzem a um modelo dominante negativo que explique a patogênese molecular em muitos casos. De acordo com esse esquema, um monômero da fibrilina-1 mutante deve interagir com monômeros não mutantes; isso potencialmente retarda ou previne a secreção de ambos, mas certamente interfere na formação de agregados microfibrilares e deposição da fibrilina na matriz extracelular.⁵² Portanto, os fatos indicam que os defeitos da fibrilina *per se* a nível protéico não são específicos da síndrome de Marfan, no entanto, a redução drástica da deposição da glicoproteína normal, causado por um efeito dominante negativo, é de prognóstico e possivelmente de diagnóstico significativo.²

O efeito dominante negativo encaminha a uma questão fundamental de por que razão a heterozigosidade em mutações da fibrilina devem ser tão severas quando 50% de seu complemento normal de monômeros estão sendo sintetizados. Estudos estão sendo realizados na tentativa de elucidar essa dúvida.⁵³

A síndrome de Marfan também pode ser causada por mutações que reduzam a expressão do alelo mutante, como surgimento de códons prematuros de terminação (*nonsense*). Conseqüentemente, a maioria dos monômeros presentes são normais, as microfibrilas são pouco afetadas e o fenótipo é atenuado. Deste modo, a haploinsuficiência (quantidade do produto feito por um único alelo normal não é suficiente para evitar um fenótipo clínico) deve também contribuir para a patogênese da doença.³

Uma mutação que resulte na incapacidade de produzir fibrilina de um alelo FBN1 (*null mutation*) deve produzir um fenótipo extremamente brando. Há evidências conflitantes sobre esse ponto, já que pacientes sem nenhuma mutação detectável da proteína

FBN1 apresentam um quadro severo da síndrome de Marfan. Durante a procura por respostas, uma importante consideração deve ser feita sobre a possibilidade de que peptídeos ou RNAm mutantes possam interferir no tráfego ou processamento intracelular de monômeros ou RNAm normais. O efeito dominante negativo resultaria em um fenótipo severo, mas os produtos do atual mutante não seriam detectados e seriam chamados de fenótipos nulos.²

Mutações do tipo *exon-skipping*, associado principalmente a defeitos que afetam as seqüências de *splicing*, são relativamente comuns (aproximadamente 13%). Pacientes que sofrem esse tipo de mutação tendem a ter um fenótipo muito severo.¹

Um grupo cada vez maior de pesquisadores vem se empenhando na tentativa de melhor compreender os enigmas da síndrome de Marfan e outras microfibrilopatias relacionadas.²

Palz *et al.* analisaram 7 *exons* terminais (*exons* 59-65) do gene FBN1 em 124 pacientes com síndrome de Marfan e identificaram 5 novas mutações. O estudo sugeriu que a posição do segmento afetado, e talvez a natureza do resíduo substituído são de grande importância.⁵⁴

Já Tiecke *et al.* analisaram os *exons* 24-40 do gene FBN1 e identificaram 12 prováveis mutações causadoras da doença, 10 delas eram novas. Os pesquisadores concluíram que não há meios de prever se as mutações nos *exons* 24-32 estariam associadas aos tipos clássico, severo atípico ou neonatal da síndrome de Marfan.⁴

Reinhardt *et al.* descreveram conseqüências estruturais e funcionais em 2 mutações típicas nos módulos *cbEGF* da fibrilina-1 que resultam na síndrome de Marfan: N548I e E1073K. Polipeptídeos mutados foram significativamente mais suscetíveis à

degradação proteolítica por uma variedade de proteases quando comparados com seu modelo selvagem. Também sugeriram que a degradação proteolítica das fibrilinas-1 mutadas devem empenhar um importante papel na patogênese da doença.⁵⁵

Robinson *et al.* declarou que pelo menos 337 mutações principais no gene FBN1 já foram relacionadas à síndrome de Marfan até o momento.¹

9 PADRÃO DE HERANÇA, PENETRÂNCIA E EXPRESSIVIDADE

Na grande maioria das famílias relatadas, segregação de síndrome de Marfan é compatível com Herança Autossômica Dominante.² Portanto esta síndrome deve afetar todas as gerações em uma família, ocorrer com a mesma frequência em homens e mulheres, o indivíduo afetado pode ser homo ou heterozigoto (mais comum), tendo geralmente um dos pais afetados, e a chance de recorrência é de 50 %.⁵⁶

A SMF mostra pleiotropismo impreciso. Pleiotropismo é a produção, por um único gene mutante, de múltiplos efeitos aparentemente não relacionados ao fenótipo.³

A penetrância na SMF, que é a probabilidade de um gene ter qualquer expressão fenotípica, é praticamente 100%, significando que todo o indivíduo que herdar o gene mutante apresentará a doença. Portanto a chance de pacientes não mostrarem qualquer anormalidade clínica em pelo menos um dos três sistemas tipicamente afetados (músculo-esquelético, ocular e cardiovascular) é praticamente inexistente.⁵⁶

Apesar disso, a SMF tem uma ampla variação de intensidade clínica, apresentando uma expressividade variável, que pode estar associada a fatores ambientais e epigenéticos. A expressividade é o grau de apresentação do fenótipo.⁵⁶ O número, idade de

início e a constelação de manifestações variam enormemente entre os indivíduos afetados, mesmo dentro da mesma família.⁴ As mutações na FBN1 estão associadas com uma variação fenotípica alta, abrangendo desde manifestações isoladas de SMF à apresentação neonatal de doença severa e rapidamente progressiva em múltiplos órgãos.³

Relatos de múltiplos parentes afetados com parentes aparentemente normais são raros, e nenhum caso teve ambos os pais examinados com detalhes suficientes para excluir que sejam afetados. Consangüinidade não tem sido relatada nessas famílias. Mosaïcismo germinativo permanece como uma possibilidade, mas não tem sido examinado em estudos moleculares.²

A variabilidade interfamiliar extrema no fenótipo da SMF reflete largamente a heterogeneidade genética extensiva nas mutações de FBN1. Contudo, variabilidade intrafamiliar pode ser marcada; isto indubitavelmente explica as concessões de penetrância incompleta ou “formas frustras” que aparece na literatura antiga. A base biológica da variabilidade intrafamiliar na SMF não está clara e é provavelmente multifatorial.²

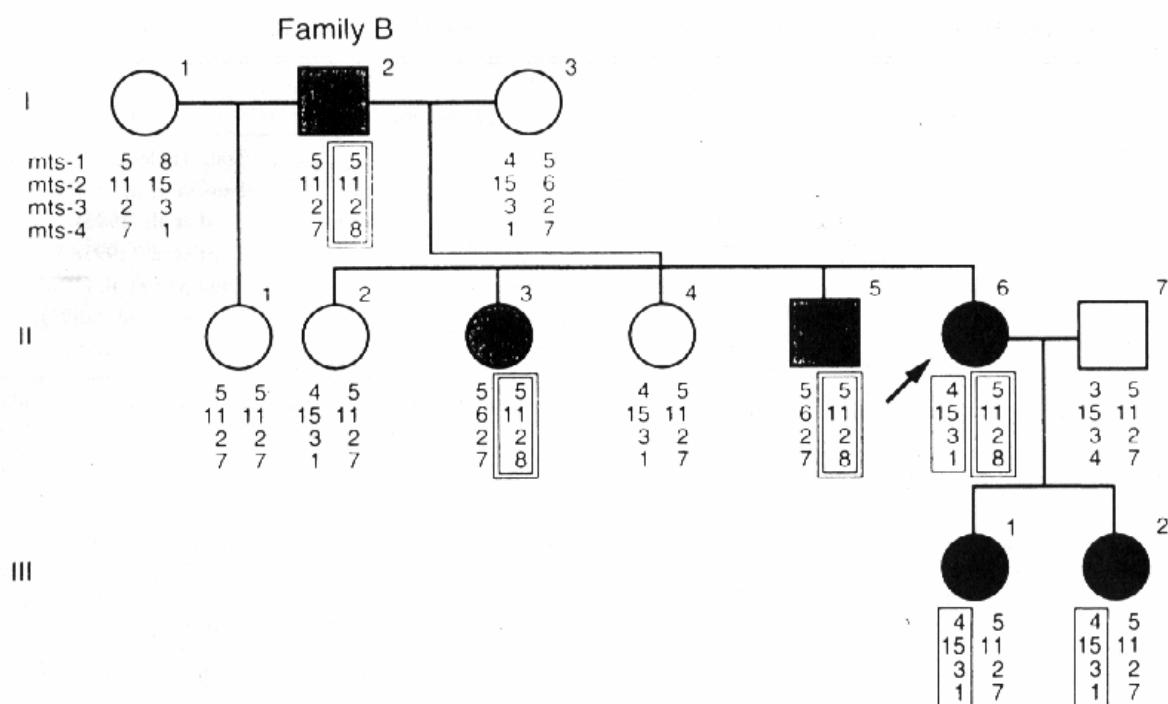
Estudos formais da freqüência de casos esporádicos ou de encaixe genético de SMF não têm sido publicados. McKusick (1972) estimou que 15% dos pacientes tinham pais não afetados e mais comumente desenvolviam a síndrome através de mutação de novo numa célula germinativa parental.²

Expressão variável na SMF é a regra, mas penetrância incompleta tem sido definitivamente documentada. Cerca de 25% dos indivíduos afetados surgem como novas mutações. Um efeito da idade dos pais está presente, em média, em casos esporádicos.⁵⁷ A idade média dos pais de casos esporádicos excede em cerca de 7 anos aquela dos pais da população geral. A idade média das mães de casos esporádicos não é superior à média da

população.²

Capotorti *et al.* (1959) descreveu um parentesco italiano no qual 16 membros de 3 gerações apresentaram SMF. Continua um exemplo de casamento entre primos de primeiro grau afetados. Dos seus 9 filhos, 4 eram afetados, 1 era normal, 3 morreram na infância e 1 era recém-nascida. Duas das quatro crianças que nasceram afetadas apresentaram manifestações mais severas que qualquer outro afetado da família. Alguns membros desta família podem ter sido homozigoto para o gene da síndrome.⁵⁷

Figura 9.1 Genealogia na Síndrome de Marfan²



10 CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO

Embora alguns estudos de ligação usando marcadores polimórficos dentro do locus da fibrilina tenham demonstrado uma ligação estreita entre o fenótipo de síndrome de Marfan e o gene da fibrilina⁵⁷, há poucas correlações genótipo-fenótipo nessa síndrome e essas não são definitivas.³ A grande variabilidade de desordens associadas com mutações no gene FBN1, assim como a variabilidade clínica entre os pacientes com SMF clássica, têm tornado a investigação da correlação genótipo-fenótipo difícil.⁴

A chamada região neonatal no *exon* 24-32 da porção central do gene FBN1 compreende uma das poucas correlações genótipo-fenótipo descritas geralmente aceitas.⁴ Os pacientes com a SMF neonatal apresentam manifestações clínicas atipicamente severas e rapidamente progressivas, sendo caracterizados por comprometimento cardiovascular, que requer cirurgia na infância, assim como por face e orelhas anormais, com ou sem contraturas congênicas.⁵

Tiecke *et al.* (2001) analisaram *exons* 24-40 do gene FBN1 por eletroforese em 124 pacientes com SMF e identificaram 12 prováveis mutações causadoras de doença, dez das quais eram novas.⁵⁷ Mutações novas são novos alelos que surgem por mutação e são mantidos ou removidos por seleção.⁵⁶ Uma mutação recorrente no *exon* 24 foi encontrada em 2

pacientes com manifestações clínicas atipicamente severas. Os resultados mostraram 12 a 14 mutações *missense* em pacientes com SMF atipicamente severa agrupadas no *exon* 24-32, sugerindo um papel funcional crítico para essa região.⁵⁷

Também é interessante notar que a região do *motif cbEGF* com maior afinidade para as interações com o cálcio é a *cbEGF13*, que está localizada na parte da *FBN1* onde as mutações causam a SMF neonatal.⁴⁰

Embora todas as mutações *missense* relatadas associadas com SMF neonatal e a maioria das mutações pontuais associadas com apresentações atipicamente severas tenham sido encontradas no *exon* 24-32, mutações associadas com SMF clássica também ocorrem nessa região. Não é possível prever se uma dada mutação no *exon* 24-32 será associada com apresentação clássica, atipicamente severa ou SMF neonatal.⁴ Além disso, deve-se ressaltar que alguns pacientes com esta apresentação severa não têm mutações identificáveis nesta região.³

Como uma regra geral, mutações causando perda ou ganho de estrutura na seqüência codificadora central, através de deleções, inserções ou erros de *splicing*, são associadas com doença mais severa.³

Substituição de aminoácidos com significância funcional intuitiva, como cisteínas que participam de ligações intramoleculares e resíduos que ditam a afinidade de ligação do cálcio ao EGF, tende a causar doença de severidade variável³, desde uma apresentação clássica e moderada à doença severa.⁵

Mutações *nonsense*, que criam um códon de terminação prematuro durante a translação do RNAm e resultam em rápida degradação de produtos de transcrição mutantes,³

estão associadas com redução da quantidade de alelo mutante transcrito e produzem uma variedade de severidade fenotípica. Paciente com quantidade mais baixa de mutante transcrito tem um fenótipo extremamente brando, que não satisfaz os critérios diagnósticos da síndrome.⁵

Para correlacionar genótipo com fenótipo e definir o subtipo de fibrilino patia causada por mutação que origina códon de terminação prematuro, Schrijver *et al* (2002) integraram informações genotípicas e níveis de expressão do RNAm com fenótipos clínicos e bioquímicos. O grupo com códon de terminação prematuro mostrou diferença estatisticamente significativa na frequência de sinais individuais, especialmente nas manifestações oculares, quando comparados com o grupo previamente relatado com substituição de cisteína do FBN1. Hiper mobilidade de grandes articulações era mais comum no grupo com códon de terminação prematuro, enquanto o deslocamento do cristalino e o destacamento retiniano foram menos frequentes. Concluíram que mutação no códon de terminação tem impacto maior na patogênese de fibrilino patias tipo 1 e transfere um perfil bioquímico distinto, clínico e prognóstico.⁵

Indivíduos que abrigam uma mutação que evita o processamento do pró-peptídeo C-terminal geralmente têm apenas manifestações esqueléticas.³

11 MANEJO

11.1 Manejo Clínico

O aspecto fundamental para o tratamento efetivo da síndrome de Marfan consiste no estabelecimento precoce do diagnóstico, mais facilmente obtido quando uma história familiar reforça as suspeitas. Infelizmente, em alguns pacientes, a síndrome só é detectada quando surge uma grave complicação. O diagnóstico do primeiro caso em qualquer família exige a avaliação dos parentes próximos.⁵⁸

Então o manejo requer uma participação coordenada de um grupo multidisciplinar de especialistas, incluindo geneticista, oftalmologista, ortopedista e cirurgião cardiovascular.³

A avaliação precoce por um oftalmologista conhecedor da síndrome é essencial para prevenir as manifestações oculares.⁵⁸ Todos os indivíduos com essa síndrome, com ou sem deslocamento do cristalino, devem ser vistos por um oftalmologista anualmente. Miopia precoce e severa é o achado ocular mais comum. Os problemas oculares mais comuns podem ser adequadamente controlados apenas com o uso de óculos. Deslocamento do cristalino pode requerer intervenção cirúrgica se o cristalino for livremente móvel ou sua margem obstruir a

visão.³ Com os progressos na cirurgia ocular, a remoção do cristalino para indicações válidas é muito menos perigosa.⁵⁸ Esse procedimento é considerado seguro quando executado em centros especializados, mas complicações maiores, incluindo descolamento retiniano, podem ocorrer.³

Crescimento ósseo e afrouxamento ligamentar podem levar a problemas severos, incluindo escoliose progressiva.³ Escoliose tende a ter uma maior progressão durante o crescimento do indivíduo, especialmente no início da adolescência. Se esse crescimento acelerado puder ser diminuído, a escoliose pode não progredir rapidamente. Um segundo benefício desta diminuição do tempo de alongamento dos ossos é uma redução na altura do adulto.² Essa condição deve ser acompanhada e manejada por um ortopedista e pode requerer estabilização cirúrgica da coluna.³

Poucas medidas podem ser tomadas para modificar o crescimento, embora as meninas que atingirão uma estatura excepcionalmente alta possam ser controladas, durante a puberdade, por meio de administração de estrogênio e progesterona, reduzindo, assim, a altura do adulto.⁵⁸ Meninas podem ser tratadas antes da menarca com estrógeno diário, para induzir puberdade e fechamento epifisário. Progesterona é adicionada cinco dias a cada ciclo para prevenir sangramento menstrual disfuncional.²

A triagem para escoliose nos pacientes com SMF deve começar nos primeiros anos de vida.⁵⁸ Todas as crianças com qualquer evidência de escoliose e todos os adultos com uma deformidade progressiva devem ser avaliados por um ortopedista semestralmente.² As curvas maiores do que cerca de 40° exigem estabilização cirúrgica.⁵⁸

Peito escavado pode ser severo, mas há raras circunstâncias nas quais intervenção cirúrgica é medicamente (em vez de esteticamente) indicada.³ Pode-se proceder

ao reparo cirúrgico do peito escavado grave, para melhorar a mecânica respiratória e permitir ao cirurgião cardiovascular um melhor acesso ao coração e à aorta.⁵⁸ Acetábulo protuso pode estar associado com dor e limitação funcional.³

A mortalidade precoce na SMF resulta primariamente de complicações associadas com dilatação da aorta. Essa dilatação é progressiva ao longo da vida e é geralmente detectável na infância.⁵⁷

A ecocardiografia é essencial no controle das manifestações cardiovasculares. Com essa técnica, é possível acompanhar o tamanho da raiz da aorta.⁵⁸ A frequência de avaliação cardiológica depende da severidade das manifestações.² Exame anual é suficiente nos casos de dimensões aórticas relativamente pequenas e baixos índices de crescimento aórtico. Exames mais frequentes são indicados quando a raiz da aorta excede cerca de 4,5 cm nos adultos, com índices de crescimento aórtico que excedem cerca de 0,5 cm por ano, e com início de regurgitação aórtica significativa.³

A ecocardiografia também é utilizada para quantificar a função cardíaca e valvular, assim como avaliar os efeitos da terapia, sendo que a mais efetiva consiste na prescrição precoce de um bloqueador β -adrenérgicos. A intenção é reduzir tanto o inotropismo quanto o cronotropismo, para diminuir o estresse hemodinâmico sobre a aorta e retardar ou prevenir a dilatação e dissecação.⁵⁸

Foi sugerido no começo da década de 70 que bloqueadores β -adrenérgicos poderiam reduzir o risco de dissecação aórtica em pacientes com SMF. Shores *et al.* (1994) relataram um ensaio randomizado com propranolol em 70 pacientes adolescentes e adultos com SMF clássica. O grupo tratado recebeu altas doses individualizadas de propranolol para garantir um efeito inotrópico negativo. Quando comparado com o grupo controle, o grupo

tratado teve um índice significativamente mais baixo de dilatação da raiz da aorta. Também teve uma melhora da sobrevida, com menor número de pacientes tratados alcançando um ponto clínico final (morte, insuficiência cardíaca congestiva, regurgitação aórtica, dissecação aórtica ou cirurgia cardiovascular). Shores *et al.* (1994) ressaltaram que os resultados forneceram uma base para considerar a instituição de bloqueadores β -adrenérgicos em idade precoce. Também ressaltaram que os mais novos agentes β -seletivos de ação mais longa têm vantagens potenciais sobre os efeitos não seletivos do propranolol.⁵⁷

Reparo cirúrgico da aorta é indicado uma vez que sua medida máxima exceda 5 cm em adultos ou crianças maiores, com um índice de crescimento que se aproxima de 1 cm por ano, ou com regurgitação aórtica progressiva.³ Gott *et al.* (1999) concluíram que, devido ao fato de aproximadamente metade dos pacientes adultos com dissecação aórtica ter sua raiz com diâmetro de 6,5 cm ou menos na hora da operação, pode ser prudente realizar reparo profilático de aneurismas da aorta em pacientes com a síndrome, mesmo quando o diâmetro da aorta estiver abaixo deste tamanho.⁵⁷ As respostas a longo prazo a essa abordagem têm sido gratificantes, com um aumento da expectativa de vida, no decorrer das últimas três décadas, da metade da quinta década para o final da sétima década de vida.⁵⁸ Uma terapia mais agressiva pode ser indicada quando houver uma história familiar de dissecação aórtica precoce.³

Uma aorta dilatada é suscetível à ruptura ou dissecação, tanto espontaneamente quanto devido a trauma leve. Um aumento na força de ejeção ventricular parece ser decisivo na dissecação e dilatação. Por essa razão, algumas restrições nas atividades dos pacientes devem ser feitas. Eles não devem participar de esportes de contato, atividades que requerem esforço máximo ou exercícios isométricos. A maioria das crianças pré-puberais não requerem restrições rigorosas. Contudo, seus interesses devem ser canalizados para atividades competitivas.²

11.1 Manejo Genético

Não é provável que terapia gênica para pacientes com síndrome de Marfan torne-se realidade em um futuro próximo.¹ Existe um considerável número de evidências de que muitos alelos mutantes FBN1 levam a SMF, através de um efeito dominante negativo. Acredita-se que a redução da quantidade de mutante FBN1 possa ser uma abordagem terapêutica válida para tratar essa síndrome.⁵

A partir disso, Kilpatrick *et al.* (1996) projetaram e sintetizaram uma *trans-acting hammerhead ribozyme*, tendo como alvo a extremidade 5-prime do RNAm do gene FBN1 humano. Eles observaram que a potencial *hammerhead ribozyme*, que possui um domínio catalítico e uma seqüência complementar ao RNAm da fibrilina, pode clivar a molécula de RNAm alvo no trans de uma seqüência 3-base. Kilpatrick *et al.* (1996) distribuíram a ribozima dentro de culturas de fibroblastos dérmicos por endocitose mediada por receptor de um complexo ribozima-transferrina-polilisina. Eles notaram que uma distribuição da ribozima com sucesso reduzia o RNAm FBN1 celular e a deposição de fibrilina na matriz extracelular. Concluíram que a sensibilidade das *hammerhead ribozimes* para a má combinação entre ribozima e seqüência alvo apóiam a viabilidade de ribozimas projetadas para alelos FBN1 mutantes alvos.⁵

12 ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético é o processo que fornece informações para indivíduos e famílias sobre natureza, herança e implicações das desordens genéticas a fim de ajudá-los nas decisões médicas e pessoais. Aproximadamente 75% dos indivíduos diagnosticados com a síndrome de Marfan têm um dos pais afetados, e os outros 25% têm o defeito como resultado de uma nova mutação genética. Isso faz com que seja importante avaliar ambos os pais, a fim de buscar manifestações da SMF através de um abrangente exame físico e um ecocardiograma.³

O risco dos parentes de uma criança com a doença virem a apresentá-la depende principalmente do *status* dos pais. Se um dos pais é afetado, o risco de nascer uma criança com a síndrome é de 50%. No entanto, se uma criança afetada nasce de pais clinicamente não afetados, isso se considera como se a criança tivesse uma nova mutação na família e o risco dos parentes apresentarem a patologia é muito menor do que 50%, mas acima daquele para a população de risco em face dos casos reportados (mas raros) como casos de mosaïcismo somático e de células germinativas. Não há como investigar mosaïcismo germinativo, e devido a isso não podemos afirmar com certeza que a família que apresenta um filho com essa doença é por uma nova mutação, o que nos permitiria tranquilizá-los para uma nova gestação atribuindo a esse casal o mesmo risco que tem a

população em geral de ter um filho com a patologia em questão.³

A criança nascida de um pai afetado tem 50% de risco de herdar o alelo mutante e a enfermidade. Já o risco de outros membros da família depende do *status* dos pais para a doença. Se um pai é afetado, os membros de sua família se encontram sob risco.³

Mulheres afetadas com a Síndrome de Marfan que planejam engravidar devem ser alertadas para dois fatores: apresentam 50% de chance de que seus filhos venham a herdar a doença e possuem riscos de desenvolverem determinados problemas cardiovasculares que podem evoluir com graus variados de gravidade.² Desse modo é importante elucidar que o risco de mortalidade materna na gestação decorre do comprometimento da parede da raiz da aorta, que pode resultar em formação de aneurisma, ruptura ou dissecção. Cerca de 63% das pacientes com síndrome de Marfan apresentam insuficiência mitral ou aórtica.⁵⁹

Alguns autores acreditam que a gestação está contra-indicada em qualquer portadora da síndrome de Marfan, outros relacionam o prognóstico à determinação ecocardiográfica do diâmetro da raiz aórtica e da dilatação pós valvar. De qualquer maneira a gravidez é contra indicada quando há insuficiência cardíaca prévia e dilatação da aorta com diâmetro maior que 40 mm, medida pela ecocardiografia, por aumentar o risco de dissecção. As mulheres portadoras de valva aórtica anormal ou dilatação aórtica podem apresentar até 50% de mortalidade associada à gestação. As que não apresentam essas alterações e que tenham um diâmetro da raiz aórtica menor que 40 mm têm uma mortalidade inferior a 5%. Entretanto, mesmo em pacientes que preencham esses critérios ecocardiográficos, deve ser dada atenção especial aos sinais e sintomas de dissecção aórtica. Como recomendações para assistência pré-natal, usa-se em casos de manifestação clínica importante de doença cardiovascular e diâmetro de raiz da aorta maior que 40 mm indicar a interrupção da gestação.⁵⁹

12.1 Testes Pré-natais

Testes pré-natais para a síndrome de Marfan são possíveis usando a análise de ligação e o *screening* mutacional em gravidez de risco quando a mutação causadora da doença foi identificada em um membro da família afetada ou quando a análise de ligação tenha sido estabelecida antes do teste pré-natal. O DNA pode ser extraído de células fetais obtidas por amniocentese entre as 16^o-18^o semanas de gestação ou por amostra de vilos coriônicas entre as 10^o-12^o semanas de gestação. O estudo por análise de ligação deve ser usado com precaução, a menos que o alelo marcador FBN1 possa ser congregado com a doença em uma grande família.³

Um fator importante sobre os exames clínicos usados no período de gestação é que o ultra-som nos primeiros dois trimestres é considerado insensível em detectar manifestações da síndrome de Marfan. Além disso, a requisição de teste pré-natal para doenças que se iniciam em adultos, como pode ocorrer na síndrome de Marfan, que não tenham afetado o intelecto ou se manifestado em curto período de tempo são incomuns.³

CONCLUSÃO

A contribuição crucial das microfibrilas ricas em fibrilina para a integridade e função tecidual foi claramente delineada a partir do momento em que foram identificadas as mutações no gene da fibrilina na Síndrome de Marfan e doenças correlacionadas. Entretanto, a identificação de numerosas mutações não foi traduzida em um entendimento das correlações genótipo-fenótipo das microfibrilopatias, principalmente porque a estrutura e organização molecular das microfibrilas permanecem indefinidas.

Conforme elucidado, o aspecto fundamental para o tratamento efetivo da SMF consiste no estabelecimento precoce do diagnóstico, o que se tornou mais factível após o surgimento das técnicas moleculares, tais como análise de ligação e *screening* mutacional. Essas técnicas complementam os critérios diagnósticos clínicos e apresentam-se mais relevantes naqueles pacientes que não fecham os critérios clínicos, e que antes eram considerados portadores de outras doenças que não a síndrome de Marfan.

A base do tratamento dos pacientes portadores dessa doença continua sendo o manejo clínico multidisciplinar, contudo a terapia gênica parece uma opção extremamente promissora em longo prazo. Independentemente dos avanços na genética molecular, é fundamental que o médico busque sempre a maior integração possível com o paciente e seus

familiares, já que essa é uma patologia com um importante impacto físico, social e emocional.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Robinson PN, Godfrey M (2000) **The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrillopathies.** J Med Genetics 37(1): 9-25
- 2 Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE. **Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics** – 3th – vol.1 – Churchill Livingstone: New York, 1997.
- 3 Geneclinics: GeneReview – **Marfan syndrome**
<http://www.geneclinics.com>
- 4 Tiecke F, Katzke S, Booms P *et al* (2001) **Classic, atypically severe and neonatal Marfan syndrome: twelve mutations and genotype-phenotype correlations in FBN1 exons 24-40.** European Journal of Human Genetics 9: 13-21
- 5 OMIM: **Fibrillin-1** (134797)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
- 6 Marfan AB (1896) **Un cas de déformation congénital des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l' allongement des os avec un certain degré d'amonassesment.** Bull Mem Soc Med Hop (Paris) 13: 220-226
- 7 Hecht F, Beals RK (1972) **“New” syndrome of congenital contractural arachnodactyly originally described by Marfan in 1896.** Pediatrics 49: 574-579
- 8 Börger F (1914) **Über zwei von arachnodaktyllie.** Z Kinderheilk 12: 161-184

- 9 Williaws E (1876) **Rare cases, with pratical remarks.** Trans Am Ophthamol Soc 2: 291
- 10 Weve H (1931) **Über arachnodakylie.** Arch Augenheilkd 104:1-46
- 11 Baer RW, Taussig HB, Oppenheimer EH (1943) **Congenital aneurismal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly.** Bull Johns Hopkins Hosp 72: 309-331
- 12 Piper RK, Irvine-Jones E (1926) **Arachnodactyly and its association with congenital heart disease.** Am J Dis Child 31: 832-839
- 13 Gordon AM (1962) **Abraham Lincoln – a medical appraisal.** J Ky Med Assoc 60: 249-253
- 14 Schwartz H (1964) **Abraham Lincoln and the Marfan syndrome.** JAMA 187: 473-479
- 15 Lattimer JK (1981) **Lincoln did not have Marfan syndrome: document evidence.** NY State J Med 81: 1805-1813
- 16 Schoenfeld MR (1978) **Nicolo Paganini – musical magician and Marfan mutant.** JAMA 239: 40-42
- 17 Demak R (1986) **Marfan syndrome: a silent killer.** Sports Illust February 17: 30-35
- 18 Ancient Egypt Site: **Pharaoh Akhenaten**
<http://home.att.net/~smith.smith/page4.html>
- 19 Pyeritz RE (1993a) **The Marfan syndrome.** p.137. In Royce PM, Steinmann B (eds): Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetics and Medical Aspects. Wiley-Liss, New York
- 20 Gott VL, Gillinov AM, Pyeritz RE *et al* (1995) **Aortic root replacement: risk factor analysis of a seventeen-year experience with 270 patients.** J Thorac Cardiovasc Surg 109: 536-545

- 21 Dietz HC, Pyeritz RE (1995) **Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders.** Human Mol Genet 4: 1799-1809
- 22 Pyeritz RE, McKusick VA (1979) **The Marfan syndrome – diagnosis and management.** N Engl J Med 300: 772-777
- 23 Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL *et al.* (1972) **Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome.** N Engl J Med 286: 804-808
- 24 Eldridge R (1964) **The metacarpal index: a useful aid in the diagnosis of the Marfan syndrome.** Arch Intern Med 113: 248-254
- 25 Grahame R, Pyeritz RE (1995) **Marfan syndrome: joint and skin manifestation are prevalent and correlated.** Br J Rheumatol 34: 126-131
- 26 Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH, Pyeritz RE (1995) **The thoracolumbar spine in Marfan syndrome: MR imaging versus TC.** Radiology 165: 697-701
- 27 Kohlmeier L, Gasner C, Marcus R (1993) **Bone mineral status of women with Marfan syndrome.** Am J Med 95: 568-572
- 28 Gray JR, Bridges AB, Mole PA *et al.* (1992) **Osteoporosis and the Marfan syndrome.** Postgrad Med J 69: 373-375
- 29 Maumenee IH (1981) **The eye in the Marfan syndrome.** Trans Am Ophthalmol Soc 79: 684-733
- 30 Brown OR, DeMots H, Kloster FE *et al.* (1975) **Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an echocardiographic study.** Circulation 52: 651-657
- 31 Pyeritz RE, Wappel MA (1983) **Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome.** Am J Med 74: 797-807
- 32 Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Devereux RB (1993) **Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome.** J Am Coll Cardiol 22: 1470-1476

- 33 McKusick VA (1955) **The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue.** *Circulation* 11: 321-341

- 34 Chirillo F, Cavallini C, Longhini C *et al.* (1994) **Comparative diagnostic value of transesophageal echocardiography and retrograde aortography in the evaluation of thoracic aortic dissection.** *Am J Cardiol* 74: 590-595

- 35 Rizzo RJ, Aranki SF, Akon L *et al.* (1994) **Rapid noninvasive diagnosis and surgery repair of acute ascending aortic dissection.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 108: 567-575

- 36 Simpson IA, de Belder MA, Treasure T *et al.* (1993) **Cardiovascular manifestation of Marfan's syndrome: improve evaluation by transesophageal echocardiography.** *Br Heart J* 69: 104-108

- 37 Soulen RL, Fishman E, Pyeritz RE *et al.* (1987) **Evaluation of the Marfan syndrome: MR imaging versus CT.** *Radiology* 165: 697-701

- 38 Smith MD (1993) **Large sacral dural defect in Marfan syndrome.** *J Bone Joint Surg* 75A: 1067-1070

- 39 Sherratt mj, Wess TJ, Baldock C, Ashworth JL, Purslow PP, Shuttleworth CA, Kielty CM. (2001) **Fibrillin-rich microfibrils of the extracellular matrix: ultrastructure and assembly – Review.** *Micron* 32: 185-200

- 40 Hondford PA (2000) **Fibrillin-1, a calcium binding protein of extracellular matrix – Review.** *Biochimica et Biophysica Acta* 1498, 84-90

- 41 Sakai LY, Keene DR, Engvall E (1986) **Fibrillin, a new 350-KD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils.** *Journal of Cell Biology* 103: 2499-2509

- 42 Sakai LY, Keene DR, Glanville RW, Bachinger HP (1991) **Purification and partial characterization of fibrillin, a cysteine-rich structural component of connective tissue microfibrils.** *Journal of Biological Chemistry* 266 (22): 14763-14770

- 43 Pereira L, D'Alessio M, Ramírez F, Lynch JR, Sykes B, Pangilinan T, Bonadio J (1993)

- Genomic organization of the sequence coding for fibrillin, the defective gene product in Marfan syndrome.** Human Molecular Genetics 2 (10): 1762
- 44 Lee B, Godfrey M, Vitale E, Hori H, Mattei MG, Sarfarazi M, Tsiouras P, Ramirez F, Hollister DW (1991) **Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes.** Nature 352 (6333): 330-334
 - 45 Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L (1990) **Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome.** New Eng J Med 323: 935-939
 - 46 Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE (1990) **Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome.** New Eng J Med 323: 152-159
 - 47 Milewicz DM, Pyeritz RE, Crawford ES, Byers PH (1992) **Marfan syndrome: defective synthesis, secretion, and extracellular matrix formation of fibrillin by cultured dermal fibroblasts.** J Clin Invest 89: 79-86
 - 48 Magenis RE, Maslen CL, Smith L, Allen L, Sakai LY (1991) **Localization of the fibrillin (FBN) gene to chromosome 15, band q21.1.** Genomics 11: 346-351
 - 49 Dietz HC, Pyeritz RE, Hall BD, Cadle RG, Hamosh A, Schwartz J, Meyers DA, Francomano CA (1991) **The Marfan syndrome locus: confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3.** Genomics 9: 355-361
 - 50 Tsiouras P, Del Mastro R, Sarfarazi M, Lee B, Vitale E, Child AH, Godfrey M, Devereux RB, Hewett D, Steinmann B, Viljoen D, Sykes BC, Kilpatrick M, Ramirez F (1992) **The International Marfan Syndrome Collaborative Study: Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5.** New Eng J Med 326: 905-909
 - 51 Collod G, Babron MC, Jondeau G, Coulon M, Weissenbach J, Dubourg O, Bourdarias JP, Bonaiti-Pellie C, Junien C, Boileau C (1994) **A second locus for Marfan syndrome maps to chromosome 3p24.2-p25.** Nature Genet. 8: 264-268
 - 52 Aoyama T, Francke U, Dietz HC, Furthmayr H, (1994) **Quantitative differences in**

- biosynthesis and extracellular deposition of fibrillin in cultured fibroblasts distinguish five groups of Marfan syndrome patients and suggest distinct pathogenetic mechanisms.** J Clin Invest 94: 130-137
- 53 Eldadah ZA, Brenn T, Furthmayr H, Dietz HC (1995) **Expression of a mutant human fibrillin allele upon a normal human or murine genetic background recapitulates a Marfan cellular phenotype.** J Clin Invest. 95: 874-880
- 54 Palz M, Tiecke F, Booms P, Goldner B, Rosenberg T, Fuchs J, Skovby F, Schumacher H, Kaufmann UC, Von Kodolitsch Y, Nienaber CA, Leitner C, Katzke S, Vetter B, Hagemeyer C, Robinson PN (2000) **Clustering of mutations associated with mild Marfan-like phenotypes in the 3-prime region of FBN1 suggests a potential genotype-phenotype correlation.** Am J Med Genet 91: 212-221
- 55 Reinhardt DP, Ono RN, Notbohm H, Muller PK, Bachinger HP, Sakai LY (2000) **Mutations in calcium-binding epidermal growth factor modules render fibrillin-1 susceptible to proteolysis: a potential disease-causing mechanism in Marfan syndrome.** J Biol Chem 275: 12339-12345
- 56 Nussdaun RL, McInnes RR, Willard HS. **Thompson & Thompson: Genetics in Medicine** – 6th ed – W.B.Saunders: Philadelphia, 2001
- 57 OMIM: **Marfan Syndrome** (154700)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
- 58 Goldman L, Bennett JC (eds). **CECIL Tratado de Medicina Interna** – 21^a ed – Editora Guanabara Koogan S.A: Rio de Janeiro, 2001.
- 59 **Sociedade Brasileira de Cardiologia**
<http://www.cardiol.br/>