



# SÍNDROME DE MARFAN

curso • **Biología molecular**

## • INTRODUÇÃO

Marfan um distúrbio sistêmico com características clínicas semelhantes a diversos outros distúrbios hereditários e por isso é importante que tenhamos domínio das particularidades genéticas e clínicas dessa doença, de forma a diferenciá-la das diversas outras.

## • MECANISMOS GENÉTICOS

É considerada uma doença autossômica dominante, embora possa ocorrer também, de forma rara, casos de mutações recessivas do gene codificante para a fibrilina 1, uma proteína com importante papel de composição da matriz de tecidos elásticos e não elásticos. As miofibrilas, por exemplo, são constituídas em grande parte por esse tipo de proteína, que possui também muitos domínios ricos em cisteína. Esses domínios são homólogos aos domínios encontrados nos fatores de crescimento epidérmico e transformador latente. Dessa forma, fica evidente o papel da fibrilina 1 na manutenção das fibras, sobretudo as elásticas.

Isso significa que a maioria dos indivíduos que nascem com síndrome de Marfan possuem um pai afetado e apenas aproximadamente 25% desenvolvem uma mutação de novo.

Somente 10% dos casos não apresentam mutações diretamente relacionadas ao gene FBN1, que codifica a proteína Fibrina 1. Nesses casos, a síndrome ocorre por mecanismos genéticos alternativos, descritos a seguir:

### 1) Mutação Nonsense (sem sentido)

Mutação na qual um códon é alterado para um códon de parada prematuro. Como consequência, há um “mutilamento” da proteína resultante.



## 2) Inserção ou Deleção

Quando uma ou mais bases são adicionadas/deletadas do DNA, modificando a ordem de leitura da molécula durante a replicação ou a transcrição.

## 3) Mutação no local de emenda

Altera o splicing

## 4) Mutação missense

Uma mutação pontual de um único nucleotídeo, que resulta em um códon que codifica um aminoácido diferente. Nesse caso, a substituição levou a resíduos de cisteína, um aminoácido presente nos domínios das miofibrilas, e que pode simular a Síndrome de Marfan.

Ainda não há nenhuma correlação fenotípica confirmada de acordo com o tipo específico de mutação do FBN1. Ainda assim, considera-se que pacientes que apresentam mutação missenses possuem níveis reduzidos de transcrição e, portanto, de proteínas mutantes em relação aos que possuem o gene integralmente mutado e, devido a isso, podem manifestar a doença de forma mais branda.

## • DOENÇA AÓRTICA

As doenças vasculares nessa síndrome são importantes e representam a principal causa de mortalidade. Dentre as mais comuns e perigosas destacam-se a dilatação aneurismática localizada na raiz da aorta, regurgitação e dissecção da parede da aorta. Apesar da dilatação, essa aorta tende a ser mais rígida e menos elástica do que nos indivíduos normais. Assim como em todos os outros indivíduos, a chance de ocorrência e pior prognóstico dessas alterações aumentam com a idade.



Classicamente, o aneurisma já é uma condição que afeta indivíduos com idade mais avançada. A principal população acometida é de mulheres entre 40 e 50 anos. Na Síndrome de Marfan, 100% dos pacientes apresentarão dilatação da raiz da aorta, histórico familiar de aneurisma ou uma mutação FBN1 previamente associada à dilatação da raiz da aorta. A lesão pode ocorrer em outros vasos, como aorta torácica ou artéria pulmonar, mas não é comum.

No que se refere a lesão aneurismática nos indivíduos com Síndrome de Marfan, ela também progride com o tempo. Nas crianças, cerca de metade dos casos terão dilatação aórtica, enquanto 60-80% dos pacientes adultos vão apresentar a lesão aneurismática na raiz da aorta.

### • DOENÇA CARDÍACA

Em relação às doenças cardíacas, é bastante comum o prolapso leve da válvula mitral. Outras valvas podem ser acometidas, como a tricúspide, no entanto, representam uma característica inespecífica da Síndrome de Marfan. Nesses casos, a frequência do prolapso da mitral é mais comum no sexo feminino e progride conforme a idade.

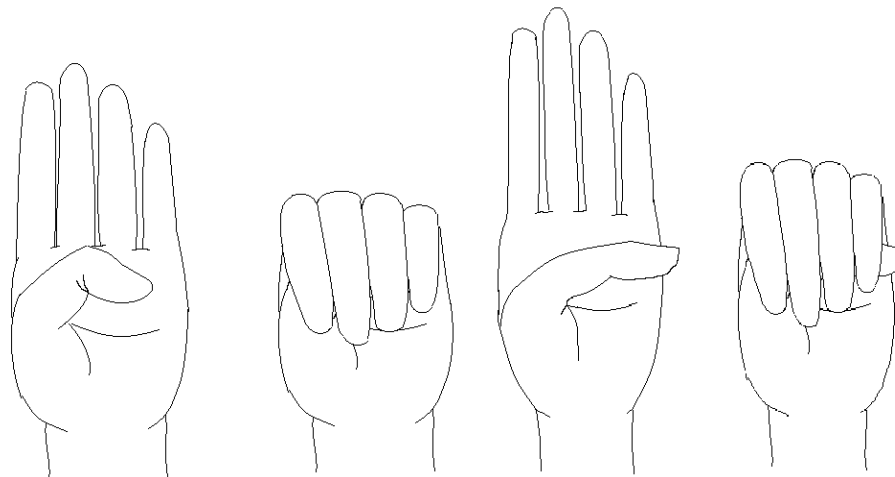
Em casos mais extremos, em crianças pequenas, a insuficiência cardíaca pode ocorrer como consequência do prolapso e regurgitação valvar mitral progressivos, e abrange os casos de óbito referentes às manifestações cardíacas valvares da Síndrome de Marfan.

### • ACHADOS ESQUELÉTICOS

Esses indivíduos são mais altos do que os padrões gerais da população. Há crescimento linear excessivo dos ossos longos e limitação da mobilidade justificada pela flacidez articular. Pode haver protrusão acetabular vista por radiografia ântero-posterior, que envolve a perda da forma oval normal na entrada pélvica. Pacientes com SMF geralmente apresentam aracnodactilia com sinais positivos de polegar e punho. Isso significa que, quando submetidos a testes semiológicos específicos, percebe-se os dedos finos e longos de forma ainda mais clara. Quando por exemplo o médico solicita ao paciente para tentar ultrapassar



a linha ulnar do braço com o seu polegar em adução máxima, com ou sem auxílio do paciente.



Também é considerado no diagnóstico da Síndrome de Marfan a assimetria torácica. É observado o pectus carinatum e excavatum (sendo o primeiro mais relevante e específico), escoliose, cifose exagerada, entre outras alterações.

### • ALTERAÇÕES FACIAIS

Existem algumas alterações faciais que podem contribuir para a suspeita dessa síndrome. É importante ressaltar que esses sinais, de forma isolada, não possuem relevância clínica para o diagnóstico, então é necessário que tenhamos pelo menos 3 das cinco características a seguir:

- 1) Retrognatia;
- 2) Enoftalmia (afundamento do globo ocular para dentro da órbita);
- 3) Fissuras palpebrais descendentes;
- 4) Hipoplasia malar;
- 5) Dolicocefalia (índice cefálico reduzido).



## • DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

Existe um teste genético que pode ser aplicado se uma mutação tiver relação hereditária. Ele se baseia no sequenciamento direto dos genes FBN1 de células obtidos por amniocentese ou vilo coriônico.

No entanto, essas análises são demoradas e a gravidade da doença por esse teste é imprevisível. O seu uso é favorável, portanto, quando feito antes da concepção.

## • DIAGNÓSTICO PÓS-NATAL

Mesmo no pós natal os testes genéticos devem ser bem pensados, devido ao custo e as possíveis limitações. Afinal, para fechar o diagnóstico, não basta apenas ter a mutação do FBN1, mas também preencher alguns critérios clínicos, como dilatação/dissecção da raiz da aorta, achados esqueléticos, estrias fribosas na pele, prolapso da válvula mitral, ectasia dural, pneumotórax, etc. Por isso, devemos solicitar apenas quando a presença da mutação for alterar o acompanhamento do paciente, desde a sua conduta terapêutica até a análise familiar para identificação de mutação hereditária.

## • HEREDITARIEDADE

O risco de síndrome de Marfan (MFS) nos irmãos de um indivíduo com MFS depende de alguns fatores, como os indicados no esquema a seguir:



Devemos solicitar imagem aórtica para familiares de primeiro grau dos indivíduos com Síndrome de Marfan ou para aqueles indivíduos com aneurisma ou dissecção de aorta sem uma mutação conhecida. O objetivo é identificar aqueles indivíduos com doença assintomática.

Caso algum parente de primeiro grau apresente dilatação, aneurisma ou dissecção da aorta torácica, a imagem de parentes de segundo grau também deve ser recomendada.

## • MANEJO

Para controle das doenças da aorta torácica, os pacientes com Marfan devem realizar ecocardiograma no momento do diagnóstico e seis meses depois. Dessa forma é possível registrar os diâmetros da aorta nos seios de Valsalva, que é o segmento que primeiro se dilata e apresenta maior risco de dissecção da aorta. Assim, essa medida é considerada a principal e sua taxa de aumento pode ser analisada comparativamente entre o primeiro e segundo exame. Para crianças com a síndrome será recomendado screening anual dos diâmetros da aorta.

## • TERAPIA MEDICAMENTOSA

O uso de betabloqueadores é preconizado em indivíduos adultos com Marfan já associado a aneurisma da aorta, com o objetivo de reduzir a taxa dilatação, sobretudo em pacientes com diâmetro da raiz da aorta <40 mm. Em crianças diagnosticadas com Marfan, apesar dos dados serem inconclusivos, também é utilizado betabloqueador com o objetivo de manter a frequência cardíaca abaixo de 110 batimentos por minuto (enquanto que nos adultos abaixo de 100 bpm).

Normalmente o medicamento de escolha é o propranolol, mas também pode-se buscar alternativas como atenolol ou metoprolol, que possuem ação mais lenta e com dose única diária, o que pode facilitar a adesão ao tratamento. Deve-se ter cuidado com as grávidas, uma vez que o uso de atenolol pode ser perigoso para o feto. Nesses casos, preferir o metoprolol e labetalol.



## • EXERCÍCIO DE ALTA INTENSIDADE

Em geral, os pacientes com SMF são aconselhados a evitar exercícios intensos, como esportes de contato e atividades isométricas que envolvam a manobra de Valsalva. Sendo assim, a participação em esportes na escola, como basquete, deve ser analisada caso a caso. O surf, escalada e musculação são esportes considerados contraindicados para esse paciente.

O paciente deve ser submetido a avaliação oftalmológica pelo menos uma vez por ano devido à propensão à subluxação da lente, catarata, glaucoma e deslocamento de retina. Quando esse último ocorre, o paciente pode ser submetido a uma fotocoagulação para redução de danos. É importante manter um monitoramento precoce e, como medida preventiva à ambliopia, a refração agressiva pode ser utilizada.

Quando a curvatura da escoliose ultrapassa 40° já é indicada a correção cirúrgica, assim como em caso de pectus, pneumotórax, artropatia associada a frouxidão articular, entre outros.

## • ACOMPANHAMENTO PERIÓDICO

É recomendado para indivíduos com:

### 1) Fenótipo M A S S

Prolapso da válvula Mitral, dilatação leve da Aorta, estrias (“**Striae**”) atróficas, uma ou mais características esqueléticas (“**Skeletal**”)

### 2) ELS (Síndrome da Ectopia Lentis)

Esses indivíduos devem receber orientação quanto a maior chance de desenvolvimento de doenças aórticas graves em seus descendentes. Devem ser realizados exames anuais de imagem cardiovascular para monitorar o tamanho da aorta e regurgitação mitral. Os indivíduos com ELS e MASS devem ser, portan-





to, acompanhados no âmbito cardiovascular e oftalmológico, assim como os portadores da Síndrome de Marfan menores de 20 anos.

## • PROGNÓSTICO

Há algumas décadas, o prognóstico dessa doença não era nada bom. Alguns dados epidemiológicos sugerem que no início da década de 70 a expectativa de vida era de aproximadamente 32 anos. No início da década de 90, com cerca de 20 anos de pesquisas e avanços, a expectativa de vida subiu para acima dos 70 anos de idade, em média. Dentre os principais adventos que foram fundamentais na mudança desse quadro, destacamos os beta bloqueadores, exames de imagem da aorta não invasivos e reparo eletivo da raiz dessa artéria. Ainda assim, a sobrevida continua maior em mulheres do que em homens, por razões diversas, mas não muito bem compreendidas. Sugere-se que mulheres sejam mais preocupadas com a saúde e façam um acompanhamento mais rigoroso das suas comorbidades.

