

SÍNDROME DE MARFAN: ASPECTOS DIAGNÓSTICOS DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DE GHENT

MARFAN SYNDROME: DIAGNOSTIC ASPECTS ACCORDING TO GHENT CRITERIA

SÍNDROME DE MARFAN: ASPECTOS DE DIAGNÓSTICO SEGÚN LOS CRITERIOS DE GHENT

Nilce Barril*, Larissa Luvian Andrade**, Camila Ceroze Barbosa**

Resumo

Introdução: A síndrome de Marfan é um distúrbio genético raro, com padrão de herança autossômico dominante, caracterizado por alterações no tecido conjuntivo com comprometimento, principalmente, dos sistemas esqueléticos, ocular e cardiovascular. O diagnóstico da SMF pode ser realizado clinicamente através dos critérios da nosologia Ghent ou por exame de biologia molecular para identificação de mutações no gene da Fibrilina-1 (FBN1). A nosologia Ghent é caracterizada pela presença de um conjunto de manifestações consideradas "maiores" e "menores" em vários tecidos diferentes, incluindo esquelético, ocular, cardiovascular, pulmonar, nervoso e pele. **Objetivo:** Aplicar os critérios da nosologia Ghent em pacientes com fenótipo clínico compatível com a síndrome de Marfan para definição do diagnóstico, tratamento e aconselhamento genético. **Material e Método:** Os dados foram obtidos a partir da consulta dos prontuários médicos e aplicados ao protocolo proposto pela nosologia e os escores analisados como concordantes ou não para o diagnóstico da SMF. **Resultados:** A amostra estudada foi composta por oito indivíduos, com idade média de 13 anos, três do gênero masculino e cinco do feminino. Destes, cinco apresentaram os critérios definidos por Ghent. Após confirmação do diagnóstico, os pacientes foram encaminhados para tratamentos médicos apropriados considerando a sintomatologia presente. **Conclusão:** Os resultados evidenciaram a importância da utilização da nosologia Ghent para definição diagnóstica da SMF nos casos em que o alto custo dos testes de biologia molecular inviabilizam a sua realização.

Palavras-chave: Síndrome de Marfan. Nosologia Ghent. FBN1.

Abstract

Introduction: Marfan's syndrome is a rare genetic disorder, with a dominant autosomal inheritance pattern, characterized by alterations in the connective tissue, which mainly affect the skeletal, ocular and cardiovascular systems. The diagnosis of FMS can be performed clinically through the criteria of Ghent nosology or by molecular biology examination to identify mutations in the Fibrillin-1 gene (FBN1). Ghent nosology is characterized by the presence of a set of manifestations considered "larger" and "smaller" in several different tissues, including skeletal, ocular, cardiovascular, pulmonary, nervous and skin. **Objective:** To apply the criteria of Ghent nosology in patients with clinical phenotype compatible with Marfan syndrome to define the diagnosis, treatment and genetic counseling. **Material and Method:** The data were obtained from the medical records consultation and applied to the protocol proposed by nosology and the scores analyzed as concordant or not for the diagnosis of SMF. **Results:** The sample studied was composed of eight individuals, with mean age of 13 years, three male and five female. Of these, five presented the criteria defined by Ghent. After confirmation of the diagnosis, the patients were referred for appropriate medical treatment considering the symptomatology present. **Conclusion:** The results showed the importance of the use of Ghent nosology for the diagnostic definition of FMS in cases where the high cost of molecular biology tests makes its performance impossible.

Keywords: Marfan syndrome. Ghent nosology. FBN1.

Resumen

Introducción: El síndrome de Marfan es un trastorno genético poco común, con un patrón de herencia autosómico dominante, caracterizado por cambios en el tejido conectivo con afectación, principalmente del sistema esquelético, ocular y cardiovascular. El diagnóstico de SMF se puede hacer clinicamente a través de los criterios de nosología Ghent o examinando la biología molecular para identificar mutaciones en el gen de la fibrilina-1 (FBN1). La nosología Ghent se caracteriza por la presencia de un conjunto de manifestaciones consideradas "mayores" y "menores" en diversos tejidos, entre los que se encuentran el esquelético, ocular, cardiovascular, pulmonar, nervioso y cutáneo. **Objetivo:** Aplicar los criterios de la nosología Ghent en pacientes con un fenotipo clínico compatible con el síndrome de Marfan para definir el diagnóstico, tratamiento y consejo genético. **Material y Método:** Los datos se obtuvieron de la consulta de historias clínicas y se aplicaron al protocolo propuesto por nosología y se analizaron las puntuaciones como concordantes o no para el diagnóstico de SFM. **Resultados:** La muestra estudiada estuvo compuesta por ocho individuos, con una edad promedio de 13 años, tres hombres y cinco mujeres. De estos, cinco cumplieron los criterios definidos por Ghent. Una vez confirmado el diagnóstico, los pacientes fueron derivados a los tratamientos médicos adecuados teniendo en cuenta los síntomas presentes. **Conclusión:** Los resultados mostraron la importancia de utilizar la nosología Ghent para diagnosticar la SMF en los casos en que el alto costo de las pruebas de biología molecular imposibilita su realización.

Palabras clave: Síndrome de Marfan. Nosología Ghent. FBN1.

* Doutora em Genética pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP, São José do Rio Preto-SP), docente da disciplina de Genética Humana do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP. Responsável pelo Laboratório de Citogenética Humana e Ambulatório de Aconselhamento Genético do Hospital Emílio Carlos, UNIFIPA, Catanduva-SP. Contato: medicinailce@gmail.com

** Acadêmicas do curso de Biomedicina do Centro Universitário Padre Albino, Catanduva-SP.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Marfan (SMF) (CID Q87.4; OMIM # 154700) foi descrita pela primeira vez em 1896, pelos franceses Antonie Bernard e Jean Marfan, como um distúrbio genético autossômico dominante consequente de mutações no gene *FBM1*, localizado em 15q21.1, com 66 éxons que codificam a fibrilina constituinte da matriz extracelular do tecido conjuntivo. Estima-se que sua ocorrência varie entre 1:5.000 a 10.000 nativos¹.

Em 1986 foi proposta a primeira nosologia para o diagnóstico da SMF, a nosologia Berlin, baseada apenas no fenótipo clínico dos pacientes. Em 1996 foi proposta a nosologia Ghent como uma revisão da de Berlin, acrescentando-se as mutações no gene *FBM1* como um componente importante dos critérios diagnósticos. Sendo esta posteriormente revisada em 2010, quando foram destacados, além das mutações no *FBM1*, a dilatação e aneurisma da aorta, *ectopia lentis* e algumas anormalidades esqueléticas²⁻⁴.

A nosologia Ghent é caracterizada pela presença de um conjunto de manifestações consideradas "maiores" ou "menores" em vários tecidos diferentes, incluindo o esquelético, ocular, cardiovascular, pulmonar, nervoso e pele. Em casos em que não há histórico familiar para que o diagnóstico seja definido, é necessário que sejam preenchidos critérios maiores em pelo menos dois sistemas diferentes. Para o membro de uma família, com pelo menos um parente em primeiro grau com SMF ou mutação no gene *FBM1*, a presença de um critério maior em um sistema é suficiente para a definição do diagnóstico⁴.

Embora o diagnóstico da SMF possa ser realizado pela nosologia Ghent revisada, deve-se considerar que algumas características da síndrome apresentam grande variabilidade fenotípica, além da similaridade sintomática com outras doenças do tecido conjuntivo⁴⁻⁶.

Outro fator que pode atrapalhar o diagnóstico assertivo da síndrome é sua considerável sobreposição a outras entidades, como as síndromes de Sphrintzen-Goldberg (SSG), Loey-Dietz (SLD) e a forma vascular da síndrome de Ehlers-Danlos (SEDV)⁴.

OBJETIVOS

O presente trabalho teve por objetivo aplicar os

critérios da nosologia Ghent em pacientes com fenótipo clínico compatível com a síndrome de Marfan para confirmação diagnóstica e realização de aconselhamento genético.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo de caráter descritivo, exploratório e de abordagem quantitativa que utilizou instrumento para coleta de dados estruturado para o próprio projeto, contendo informações sobre os pacientes com fenótipo clínico compatível à SMF do Ambulatório de Aconselhamento Genético do Hospital Emílio Carlos de Catanduva-SP, dos quais foram obtidos os seguintes dados: idade, sexo, alterações sistêmicas como mãos aracnoides (sinal de pulso e polegar), *pectus carinatum*, *pesplanus*, escoliose, dolicocefalia, enoftalmia e retrognatismo. Observou-se também alterações visuais como miopia > 3 dioptrias e *ectopia lentis*, modificações cardíacas que envolvem o prolapso da válvula mitral, dilatação e dissecção da raiz aórtica. Além dos eventos de pneumotórax espontâneo e histórico familiar.

Paralelamente ao processo de avaliação dos arquivos, os dados foram complementados através de entrevistas individuais com os pais ou responsáveis, agendadas previamente, para obtenção de informações pretendidas pelo projeto e não documentadas nos prontuários dos pacientes.

Anteriormente ao início da coleta de dados, foi solicitada autorização ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário Padre Albino, Catanduva-SP, através de envio do projeto de pesquisa e posterior autorização sob parecer de número 3.543.740. Todos os responsáveis pelos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Finalizada a coleta, as informações obtidas foram inseridas em planilha do *Microsoft Excel*, para tabulação, apresentação e análise dos resultados obtidos, que foram apresentados em tabelas de frequência simples e porcentagem.

RESULTADOS

Foram analisados retrospectivamente prontuários de oito pacientes, cinco do gênero feminino e três do masculino, a faixa etária variou de 7 a 17 anos com média de 13 anos de idade. Destes, cinco (62,5%) apresentaram escores

compatíveis com diagnóstico para SMF com os critérios da nosologia Ghent.

Dentre as características avaliadas, as que apresentaram maior incidência foram: mãos aracnoides com sinal de pulso e polegar positivos (Figuras 1A; B), *pectus excavatum*, pés planos e com hiperextensão ligamentar, escoliose, aumento da proporção braço/altura (Figuras 2A; B; C; D), dolicocefalia, fendas palpebrais com inclinação inferolateral, hipoplasia malar e

etrognatismo, no sistema esquelético. As alterações oftalmológicas, diagnosticadas em cinco pacientes, foram compatíveis com miopia > 3 dioptrias e um com caso *ectopia lentis*, condição raramente encontrada em idade precoce. Em relação às alterações cardíacas, cinco apresentaram prolapso da válvula mitral e três dilatações da raiz aórtica.

As características da nosologia Ghent diagnosticadas na amostra avaliada estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características dos pacientes e escores sistêmicos para síndrome de Marfan

Características	Pontuação	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8
Sinal de pulso E polegar	3	+	+	+	+	+	+	+	+
Sinal de pulso OU polegar	1	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pectus carinatum</i>	2	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pectus excavatum</i> OU assimetria torácica	1	+	+	-	+	-	+	+	+
Deformidade em pé plano	2	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Pesplanus</i>	1	+	+	+	+	+	+	+	+
Ectasiadural	2	E.I.	E.I.	E.I.	E.I.	E.I.	E.I.	E.I.	E.I.
Protrusão acetabular	2	E.I.	E.I.	E.I.	E.I.	E.I.	E.I.	E.I.	E.I.
Redução da razão do segmento superior/segmento inferior	1	+	+	-	+	-	+	+	+
Aumento braço/altura		+	+	-	+	-	+	+	+
Escoliose leve		+	+	+	+	-	+	+	+
Escoliose ou cifose toracolombar	1	+	+	+	+	-	+	+	+
Extensão do cotovelo reduzida	1	+	-	-	+	+	+	+	+
Dolicocefalia		+	+	-	+	+	+	+	+
Enoftalmia		+	+	-	+	+	+	-	+
Fendas palpebrais com inclinação inferolateral	(3/5) = 1	+	+	-	+	+	+	+	+
Hipoplasia malar		+	+	+	+	+	-	+	+
Retrognatismo		+	+	+	+	+	+	+	+
Estria da pele	1	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Miopia > 3 dioptrias	1	+	-	-	+	+	+	-	+
Prolapso de válvula mitral	0,25	+	-	-	+	+	+	E.I.	+
Pneumotórax espontâneo	2	-	+	-	-	-	-	-	-
Histórico familiar		Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente
<i>Ectopia lentis</i>		Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
Escore-Z da raiz aórtica ≥ 2		Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	E.I.	E.I.	Ausente
Escore Sistêmico Total		12,25	12	7	12,25	9,25	12,25	11	12,25

+: positivo; -: negativo; E.I.: Exame Indisponível.

Figura 1 - A) Mãos aracnoides com hiperextensão ligamentar; B) Sinal do polegar

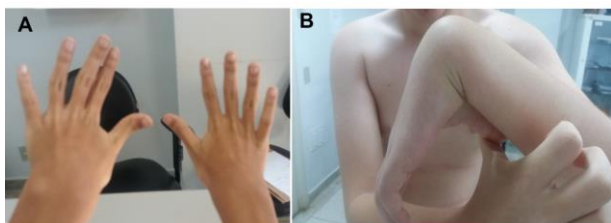


Figura 2 - A) Hiperextensão em membros inferiores; B) Aumento da proporção braço/altura; C) Escoliose severa; D) *Pectus excavatum*



DISCUSSÃO

Apresentando padrão de herança autossômico dominante, a síndrome de Marfan tem penetrância de aproximadamente 100%, segundo Jondeau et al.⁷, e cerca de 90% das mutações documentadas são do tipo único e afetam um indivíduo ou família; 20% dos afetados não herdaram as mutações sendo interpretados como novos mutantes.

As manifestações clínicas presentes na síndrome tornam-se mais expressivas com a idade, pois geralmente é a consequência de uma resistência tecidual alterada⁷. A manifestação precoce da SMF inclui estatura elevada, *ectopia lentis*, escoliose, prolapso da válvula mitral, dilatação e dissecção da raiz aórtica. Com isso, para um diagnóstico eficaz, é necessário a concordância dos achados clínicos com os critérios revisados de Ghent que envolvem manifestações “maiores” e “menores” em diversos sistemas orgânicos⁸.

Segundo Yuan e Jing⁹, o sintoma ocular mais frequente é miopia e 60% dos afetados desenvolvem *ectopia lentis*. Contudo, o presente estudo evidenciou que 62,5% dos casos apresentavam miopia e 12,5% *ectopia lentis*, demonstrando concordância com Nemet et al.¹⁰ em afirmar que na maioria dos casos a miopia apresenta-se de forma precoce e severa, todavia, na SMF clássica, o desenvolvimento de *ectopia lentis* é encontrado com menor frequência na infância.

Outras características expressivas na síndrome, de acordo com Come et al.¹¹, são as alterações cardíacas, sendo que 91% dos pacientes apresentam prolapso da válvula mitral, 60% dilatação da raiz da aorta e 23% regurgitação aórtica¹², quando comparados aos resultados obtidos no presente estudo no qual 62,5% apresentaram prolapso da válvula mitral e 37,5% dilatação da raiz da aorta, reafirmando uma dependência das manifestações

clínicas com a idade⁹. Como expõem Ware et al.¹³, ao relatarem que em 35% dos pacientes menores de 5 anos observa-se dilatação aórtica e até 70% antes dos 20 anos de idade.

A dilatação aórtica precoce aumenta o risco de dissecção e ruptura da mesma e é a principal causa de mortalidade nos afetados pela síndrome⁷. Dessa forma, frequentemente as patologias aórticas necessitam de intervenção cirúrgica, incluindo substituição da raiz da aorta em idade precoce¹⁴.

No entanto, quando colocada sob cuidados integrados e especializados em todas as áreas relevantes, a síndrome pode ser efetivamente gerida. Melhorias na expectativa de vida de indivíduos afetados podem ser alcançadas pelo manejo de distúrbios cardiovasculares por meio de tratamentos com beta bloqueadores que, segundo Tahernia¹⁵, são importantes na prevenção da dilatação progressiva da aorta.

Ademais, Loeys et al.⁴ relatam que novas técnicas de biologia molecular têm detectado mutações no gene FBN1 em mais de 97% dos portadores da SMF que preenchem os critérios de Ghent. O que sugere a eficácia e especificidade da nosologia para identificar pacientes com mutação no gene FBN1⁴.

CONCLUSÃO

Os resultados evidenciaram a importância da utilização da nosologia Ghent para definição diagnóstica da SMF nos casos em que o alto custo dos testes de biologia molecular inviabilizam a sua realização.

REFERÊNCIAS

Enfermeira. Doutora em Enfermagem. Docente do Departamento de Enfermagem Geral da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). São José do Rio Preto-SP, Brasil. Contato: lucia@famerp.br

1. Verstraeten A, Alaerts M, VanLaer L, Loeys B. Marfan syndrome and related disorders: 25 years of gene discovery. *Hum Mutat.* 2016 Jun; 37(6):524-31.
2. Von Kodolitsch Y, De Backer J, Schüler H, Bannas P, Behzadi C, Bernhardt AM, et al. Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome. *Appl clin genet.* 2015 Jun; 8:137-55.
3. Groth K, Hove H, Kyhl K, Folkestad L, Gaustadnes M, Vejstrup N, et al. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10:153.
4. Loeys B, Dietz H, Braverman A, Callewaert B, De Backer J, Devereux R, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010 Jul; 47(7):476-85.
5. Romaniello F, Mazzaglia D, Pellegrino A, Grego S, Fiorito R, Ferlosio A, et al. Aortopathy in Marfan syndrome: an update. *Cardiovasc Pathol.* 2014; 23(5):261-6.
6. Tsang A, Taverne A, Holcombe T. Marfan syndrome: a review of the literature and case report. *Spec Care Dentist.* 2013; 33(5):248-54.
7. Jondeau G, Michel JB, Boileau C. The translational science of Marfan syndrome. *Heart.* 2011; 97(15):1206-14.
8. Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15(7):724-33.
9. Yuan SM, Jing H. Marfan's syndrome: an overview. *São Paulo Med J.* 2010; 128(6):360-6.
10. Nemet AY, Assia EI, Apple DJ, Barequet IS. Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2006; 51(6):561-75.
11. Come PC, Fortuin NJ, White RI Jr, McKusick VA. Echocardiographic assessment of cardiovascular abnormalities in the Marfan syndrome. Comparison with clinical findings and with roentgenographic estimation of aortic root size. *Am J Med.* 1983; 74(3):465-74.
12. Brown OR, DeMots H, Kloster FE, Roberts A, Menashe VD, Beals RK. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an echocardiographic study. *Circulation.* 1975; 52(4):651-7.
13. Ware AL, Miller DV, Erickson LK, Menon SC. Marfan syndrome associated aortic disease in neonates and children: a clinical-morphologic review. *Cardiovasc Pathol.* 2016; 25:418-22.
14. Treasure T, Takkenberg JJ, Pepper J. Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome and other congenital disorders associated with aortic root aneurysms. *Postgrad Med J.* 2016; 92(1084):112-7.
15. Tahernia AC. Cardiovascular anomalies in Marfan's syndrome: the role of echocardiography and beta-blockers. *South Med J.* 1993; 86(3):305-10.

Envio: 27/03/2020
Aceite: 22/06/2020