

Síndrome de Marfan – Critérios Revisitados

PAULA CORREIA*, ANA M^a. TEIXEIRA**, ISABEL GASPAR***, RUI ANJOS**

Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Cruz. Carnaxide.

Resumo

A síndrome de Marfan é uma doença multissistémica de transmissão autossómica dominante cujo prognóstico é determinado, essencialmente, pelas alterações no sistema cardiovascular. Apesar do recente desenvolvimento de técnicas de genética molecular, o grande número de diferentes mutações responsáveis pela síndrome e o facto de só em dois terços dos doentes ser possível encontrar uma mutação genética faz com que o diagnóstico desta síndrome se continue a basear em critérios clínicos. Pela importância que tem para o pediatra geral familiarizar-se com este diagnóstico e porque recentemente os critérios diagnósticos da síndrome de Marfan foram revisados, os autores apresentam uma breve revisão da literatura sobre esta entidade com particular ênfase no seu diagnóstico. Porque a abordagem desta síndrome deve ser multidisciplinar, cabendo ao pediatra geral a orientação dessa abordagem, propõe-se um protocolo de seguimento destes doentes nas várias etapas pediátricas.

Palavras-chave: Síndrome de Marfan, diagnóstico, critérios diagnósticos, seguimento.

Summary

Marfan Syndrome – Revisited Criteria

Marfan syndrome is a multisystemic disease, which has an autosomal dominant inheritance. Its prognosis depends essentially on the cardiovascular complications. Despite the recent advances on molecular genetics its diagnosis remains based on clinical criteria, not only because of the great number of different mutations causing this syndrome, but also because it is possible to find a mutation only in two-

-thirds of the patients. As it is important to the general paediatrician to get familiarized with this diagnosis and also because its diagnostic criteria were revised recently, the authors present a brief revision of the literature about this syndrome with particular relevance to its diagnosis. The authors present guidelines to assist the paediatrician in the follow-up of these children, which requires a multidisciplinary approach.

Key-words: Marfan syndrome, diagnosis, diagnostic criteria, follow-up.

Introdução

A síndrome de Marfan é uma doença do tecido conjuntivo, multissistémica de transmissão autossómica dominante, com expressão clínica variável⁽¹⁾. As manifestações clínicas principais envolvem o sistema músculo-esquelético, os olhos, o sistema cardiovascular e a pele. O prognóstico é determinado pelas alterações cardiovasculares, nomeadamente a progressiva dilatação do arco aórtico que pode originar dissecção ou rotura aórtica – a causa de morte mais frequente. A sua prevalência está descrita como sendo de 1 em 10.000⁽¹⁾ a 1 a 3 em 5.000⁽²⁾.

Foi descrito pela primeira vez pelo pediatra francês Antoine Marfan em 1896 a propósito do caso de uma menina de cinco anos e meio que apresentava alterações esqueléticas dos membros – muito longos e finos – condição a que chamou de dolicoostenomelia⁽³⁾. Foi já durante o século XX que foram reconhecidas outras manifestações frequentes desta síndrome nomeadamente a luxação do cristalino (1914)⁽⁴⁾, a dilatação e dissecção da aorta (1943)^(5,6) e o prolapso da válvula mitral (1975)⁽⁷⁾. Nas décadas de 80 e 90 foram feitos os principais avanços na terapêutica, nomeadamente com a utilização de fármacos β -bloqueantes na prevenção da dilatação e dissecção aórticas e a cirurgia cardiovascular para substituição da raiz da aorta, responsáveis pelo aumento da esperança de vida destes

Correspondência: Rui Anjos

Serviço de Cardiologia Pediátrica
Hospital de Santa Cruz
2790 Carnaxide
Email: anjosnet@mail.telepac.pt

* Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria

** Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Cruz

*** Serviço de Genética Médica do Hospital Egas Moniz

doentes que passou de 48 anos, na década de 70, para 72 anos na década de 90.

Em 1991 foi finalmente identificado o gene *FBN1* localizado no cromossoma 15 q21.1⁽⁸⁾ que codifica uma glicoproteína, a fibrilina-1 que é um componente essencial da estrutura do tecido conjuntivo. A alteração desta glicoproteína origina alterações estruturais do colagénio que estão na base das manifestações clínicas. Cerca de um quarto dos indivíduos afectados apresentam novas mutações e os restantes herdadas de um dos pais⁽¹⁾.

Estes avanços em termos de genética molecular viriam a criar a expectativa de que o diagnóstico desta síndrome se pudesse basear nos estudos moleculares. No entanto, a extrema heterogeneidade do gene em questão, com mais de 200 mutações diferentes já reconhecidas e o facto de outras entidades nosológicas distintas da síndrome de Marfan, como a Aracnodactilia Familiar e a síndrome do Prolapso da Válvula Mitral, poderem apresentar mutações no mesmo gene⁽⁹⁾ fazem com que a genética molecular desempenhe ainda um papel limitado no diagnóstico desta doença. De facto, actualmente, ainda não é possível encontrar uma mutação em todos os doentes, estimando-se que só em dois terços dos casos isso seja possível. Por outro lado, há uma grande variabilidade clínica entre membros da mesma família que apresentam a mesma mutação genética o que poderá dever-se à influência de factores genéticos ou ambientais⁽¹⁰⁾.

Assim o diagnóstico desta síndrome continua a basear-se essencialmente em **critérios clínicos**. A necessidade da uniformização destes critérios é justificada pela variabilidade fenotípica, comportando-se como um espectro que num dos extremos se aproxima da população saudável. Por outro lado, a existência de um certo número de outras doenças do tecido conjuntivo (*Síndrome like Marfan*), com herança autossómica dominante e que são definidas por algumas das manifestações *major* da síndrome de Marfan, justificam uma escolha rigorosa dos critérios clínicos de forma a obter-se uma maior especificidade diagnóstica. Na década de 80 tentou-se uniformizar estes critérios clínicos na então chamada Nosologia de Berlin que englobava uma série de critérios *major* e *minor*. Estes critérios foram revistos por De Paepe *et al*⁽²⁾ que introduziram como modificações de fundo, entre outras, critérios de diagnóstico mais rigorosos para o diagnóstico da síndrome nos familiares de um indivíduo afectado, necessidade de pelo menos quatro sinais clínicos para se definir um critério *major* no sistema músculo-esquelético e introdução da análise molecular no diagnóstico da síndrome.

Critérios Diagnósticos

Os critérios diagnósticos da síndrome de Marfan classificam-se em *major* e *minor*. Um critério *major* implica

uma elevada especificidade diagnóstica visto ser pouco frequente noutras entidades e na população em geral⁽²⁾. Por outro lado, há uma distinção entre um critério *major* presente num sistema e o conceito de "envolvimento de sistema". Para o diagnóstico é mais importante a existência de um critério *major* evidente do que a noção de envolvimento de um órgão. No quadro I encontram-se sumarizados os critérios diagnósticos da síndrome de Marfan, que serão descritos com maior pormenor em seguida.

Sistema Esquelético

Critério Major: definido pela presença de pelo menos quatro das seguintes manifestações:

- *Pectus carinatum*;
- *Pectus excavatum* grave (necessitando de abordagem cirúrgica);
- Relação entre os segmentos superior e inferior do corpo diminuída ou relação entre o comprimento total dos membros superiores e a altura superior a 1.05;
- Sinais do punho e polegar;
- Escoliose com desvio superior a 20° ou espondilolistesis;
- Extensão reduzida dos cotovelos (<170°);
- Pés planos causados pelo deslocamento mediano do maléolo interno;
- Protrusão acetabular de qualquer grau;

Critérios Minor:

- *Pectus excavatum* de gravidade moderada;
- Hiper mobilidade articular;
- Palato muito arqueado com má implantação dos dentes
- Fácies típica (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmia, retrognatismo, fissuras palpebrais desviadas para baixo)

Envolvimento do sistema esquelético: definido pela presença de pelo menos dois dos componentes do critério *major* ou um dos componentes do critério *major* e dois critérios *minor*.

As alterações músculo-esqueléticas estão presentes em mais de 50% dos doentes⁽¹¹⁾. Uma vez que muitas destas alterações esqueléticas estão presentes na população em geral, para se atingir uma razoável especificidade diagnóstica é necessário a combinação de quatro manifestações para considerarmos a existência de um critério *major*.

Os doentes com síndrome de Marfan têm geralmente estatura mais elevada que a população em geral. O aumento do crescimento longitudinal dos ossos longos é responsável pelos membros desproporcionados com mãos com dedos longos e finos (aracnodactilia) e pés longos e estreitos com primeiro dedo excessivamente grande (figs 1,2 e 3). O comprimento total dos membros superiores (em extensão

e abdução de 90°), excede frequentemente a altura do doente. Por outro lado, aproximadamente 75% dos doentes apresentam uma relação desproporcionada

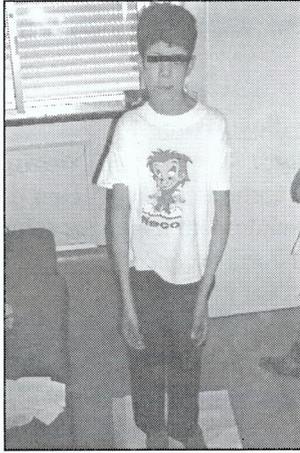


Fig. 1 - Nesta criança de 10 anos de idade com síndrome de Marfan é notória a presença de membros anormalmente longos.

entre os segmentos superior e inferior do corpo com o segmento inferior, medido desde a sínfise púbica até à planta do pé, maior que o superior.



Fig. 2 - Pormenor da mão do mesmo doente observando-se a presença de dedos extremamente longos e finos (aracnodactília).



Fig. 3 - O aumento do crescimento longitudinal dos ossos longos é também responsável pelos pés compridos, estreitos e com 1º dedo excessivamente grande. A hiperlaxidão ligamentar é responsável pelo pé plano.

As alterações craniofaciais que podem ocorrer nesta síndrome são várias, como por exemplo, o aumento do diâmetro ântero-posterior do crânio (dolicocefalia), hipoplasia facial com face longa e estreita, retrognatismo, palato arqueado e estreito (em "ogiva") e aglomeração de dentes.

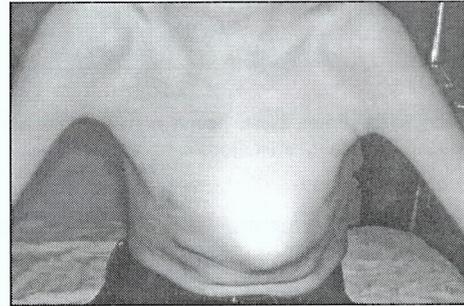


Fig. 4 - *Pectus carinatum* num doente com síndrome de Marfan.

O aumento de crescimento das costelas pode, por sua vez, originar um tórax em quilha (fig 4) ou um tórax escavado, sendo o último o mais frequente.

A coluna está envolvida em aproximadamente 75% dos doentes⁽²⁾. A escoliose é a alteração mais frequente e é geralmente torácica. Na sua génese está também a hiperlaxidão ligamentar. Surge geralmente na infância, estimando-se que pelos 9 anos quase todos os doentes que apresentarão esta deformidade já a tenham, e agrava-se durante a adolescência. A espondilolistesis ocorre geralmente entre a 5ª vértebra lombar e a primeira sagrada e é detectada através de radiografias em projecções lateral e oblíqua.



Fig. 5 - O polegar em flexão estende-se para além do bordo cubital da mão, reflexo da hiperlaxidão ligamentar que caracteriza a síndrome.

O sinal do polegar ou sinal de Steinberg é positivo quando o polegar se estende para além do bordo cubital da mão com esta fechada⁽¹¹⁾. Na sua génese está a hiperlaxidão ligamentar (fig 5). Por outro lado, o sinal do punho é positivo quando o polegar se sobrepõe e cobre a última falange do 5º dedo quando a mão circunda o punho contralateral.



Fig. 6 - Opacificação da córnea. Neste doente a avaliação oftalmológica revelou também subluxação do cristalino.

A hiperlaxidão ligamentar resulta em articulações hipermóveis, ocorrendo frequentemente subluxação das articulações temporomandibular, esternoclavicular, anca e polegar, observando-se pela mesma razão *pes planus* (fig 6), *pes cavos*, *genu valgum* e *genu recurvatum*. Pode ocorrer displasia da anca ou mesmo protrusão acetabular que deve ser confirmada radiologicamente através de radiografia da bacia em projecção anteroposterior ou mesmo através de Tomografia Axial Computorizada (TAC) ou Ressonância Magnética (RM).

Apesar da hiperlaxidão ligamentar ter tendência a diminuir com a idade é sempre uma presença constante da síndrome.

Ocular

Critério major:

- Luxação do cristalino;

Critérios minor:

- Aplanamento da córnea;
- Aumento do comprimento axial do globo ocular;
- Hipoplasia da íris ou do músculo ciliar causando miose;

Envolvimento do Sistema Ocular: Presença de pelo menos dois dos critérios *minor*;

A luxação do cristalino é a principal e mais típica manifestação ocular na síndrome de Marfan, ocorrendo em 50% dos casos⁽¹⁾. Pode ser uni ou bilateral e ocorrer em qualquer direcção sendo mais frequente o deslocamento superior. A avaliação deste sinal deve ser efectuada com a lâmpada de fenda e com a máxima dilatação pupilar.

O aplanamento da córnea é outra manifestação possível, devendo o raio da sua curvatura ser estudado por "queratometria". O grau de aplanamento está directamente relacionado com a presença de luxação do cristalino.

O comprimento axial do globo ocular está geralmente aumentado nesta síndrome. A miopia resultante está quase sempre presente nestes doentes e contribui fortemente para o descolamento da retina.

A hipoplasia do músculo ciliar e a hipoplasia da íris

também podem existir, sendo a presença de uma ou ambas anomalias considerada como um único critério *minor*.

O desenvolvimento precoce de catarata e de glaucoma (fig 6) é considerado por alguns autores como típicos da síndrome de Marfan, não sendo ainda considerados como critérios *minor*⁽²⁾.

Aparelho Cardiovascular

Critérios major:

- Dilatação da aorta ascendente, com ou sem regurgitação, envolvendo pelo menos os seios de Valsalva;
- Dissecção da aorta ascendente;

Critérios minor:

- Prolapso da válvula mitral (PVM) com ou sem regurgitação valvular mitral;
- Dilatação do tronco da artéria pulmonar, na ausência de estenose valvular ou pulmonar periférica, ou de outra causa óbvia, antes dos 40 anos;
- Calcificação do anel mitral antes dos 40 anos;
- Dilatação ou dissecção da aorta *descendente*, torácica ou abdominal, antes dos 50 anos.

Envolvimento do Sistema Cardiovascular: Presença de um critério *major* ou apenas um dos critérios *minor*.

As manifestações cardiovasculares são as que implicam maior risco de vida nos doentes com Marfan. Estas podem manifestar-se em qualquer idade, desde o período neonatal à idade adulta. Em 25% dos casos manifestam-se durante a infância⁽¹⁾.

As alterações vasculares resultam de alterações degenerativas da parede elástica das artérias, envolvem primariamente a camada média da aorta ascendente, uma vez que, neste local, existem fibras elásticas em muito maior quantidade do que em qualquer outra região da árvore arterial. Este aspecto bioquímico associado ao *stress* repetido da ejeção ventricular esquerda (VE), é determinante para a dilatação aórtica ao nível dos seios de Valsalva (encontrada em 80% dos doentes)⁽¹²⁾ e da aorta ascendente. É das complicações associadas a esta dilatação aórtica que resulta a mortalidade precoce na síndrome de Marfan. A dilatação de outros segmentos arteriais é muito rara, com excepção do tronco da artéria pulmonar, particularmente ao nível da raiz. Esta encontra-se dilatada na grande maioria dos casos.

O diagnóstico da dilatação aórtica é feito quando o diâmetro máximo ao nível dos seios de Valsalva ou da aorta ascendente, medido por ecocardiograma, TAC ou RM excede o limite superior do normal. Nas crianças estes valores estão aferidos para a idade e superfície corporal (normograma de Roman *et al*)⁽¹³⁾. Nos adultos usa-se, como limite superior do normal da raiz aórtica, o diâmetro de 37 a 40 mm.

A dissecação da aorta ascendente é outra manifestação que pode ocorrer e constitui a principal causa de morte nestes doentes. Manifesta-se tipicamente pelo início súbito de dor na região interescapular, parede anterior do tórax ou pescoço, mas pode em alguns casos ser assintomática. Geralmente começa como uma lesão da íntima que progride distalmente até às artérias ilíacas. Os factores de risco para este tipo de dissecação incluem: 1) o grau de dilatação da raiz aórtica; 2) a velocidade de dilatação; 3) a existência de história familiar de manifestações cardiovasculares graves; 4) a dilatação generalizada em vez de localizada à raiz aórtica. A dissecação da aorta deve ser documentada por angiografia com contraste, ecocardiograma transesofágico (ETE), TAC ou RM.

O risco de desenvolver insuficiência aórtica relaciona-se com o diâmetro aórtico e é causada pela dilatação dos seios de Valsalva e da junção sinotubular. Tal como nas outras situações de insuficiência aórtica não associadas a síndrome de Marfan, a substituição valvular está indicada quando aumentam as dimensões telesistólicas do VE, quando se reduz a fracção de ejeção e/ou existem sintomas relacionados com a insuficiência aórtica⁽¹²⁾.

Em muitos doentes as primeiras manifestações ocorrem na válvula mitral. O prolapso desta válvula (PVM) está presente em 80% dos casos. A prevalência aumenta com a idade e é mais frequente no sexo feminino⁽¹²⁾. Em 25% dos doentes desenvolve-se insuficiência mitral importante com necessidade de plastia ou substituição com prótese.

A calcificação precoce do anel valvular mitral é outro sinal clínico visível em muitos doentes com Marfan. Cerca de 1/3 dos doentes têm, na ecocardiografia, PVM, dilatação do anel mitral ou ambos, apesar da auscultação cardíaca ser normal (fig. 7).



Fig. 7- Imagem de ecocardiografia 2D evidenciando prolapso da válvula mitral (setas).

A gravidez para as mulheres com síndrome de Marfan representa um duplo problema: é por um lado um problema genético, na medida em que existe uma probabilidade

de 50% da criança nascer com o síndrome, e por outro, associa-se ao agravamento dos problemas cardiovasculares, ex: insuficiência mitral, insuficiência aórtica e dilatação da raiz aórtica com o risco de dissecação durante ou pouco tempo após o parto. O risco de dissecação aórtica é baixo em mulheres com pouco envolvimento cardíaco e com o diâmetro da raiz aórtica inferior a 40 mm. Quando este valor é superior a 45 mm devem as futuras grávidas ser submetidas a terapêutica prévia e durante a gravidez, a controlo ecográfico. Para valores intermédios a abordagem deve ser individual, de acordo com a história familiar e velocidade de crescimento da raiz aórtica.

O recém-nascido com síndrome de Marfan constitui a forma mais grave do espectro da doença, manifestando-se com insuficiência mitral e tricúspide graves levando a insuficiência cardíaca congestiva, a atraso do crescimento, a hipertensão pulmonar e a morte precoce.

Os efeitos benéficos dos β -bloqueantes (propranolol e atenolol) estão comprovados em adultos e crianças e têm sido utilizados para controlar alguns dos sintomas cardiovasculares desta síndrome. Estes fármacos protegem a aorta da dilatação e dissecação, aumentando assim a sobrevivência dos doentes. A terapêutica é geralmente iniciada em idades precoces, com doses baixas que se vão aumentando progressivamente até se obterem frequências cardíacas perto de 60 bpm. A segunda medida em termos de abordagem médica consiste em restringir o exercício físico, evitando nomeadamente os exercícios isométricos.

O sucesso da cirurgia da aorta ascendente aumentou consideravelmente nos últimos anos. A sobrevivência após a cirurgia é maior quando esta é efectuada com carácter electivo do que de emergência (97% e 31 % respectivamente)⁽¹²⁾.

A substituição completa da aorta ascendente por um conduto aórtico valvulado (operação de Bentall) ou um procedimento cirúrgico que preserve a válvula aórtica é hoje em dia recomendada para doentes com acentuada dilatação aórtica, de acordo com os seguintes *guidelines*:⁽¹²⁾.

- Diâmetro máximo aórtico > 55 mm
- Diâmetro máximo aórtico > 50 mm, se existe história familiar de dissecação aórtica, aumento rápido da aorta (>2 mm/ano) ou se existir insuficiência aórtica grave associada com necessidade de cirurgia.
- Diâmetro máximo aórtico 45-50 mm, se se tratar de uma mulher que deseje uma gravidez.

Aparelho respiratório

Critérios major .

- Não há

Critérios minor:

- Pneumotórax espontâneo;
- Bolhas apicais de enfisema.

Quadro I

Critérios de diagnóstico para a Síndrome de Marfan (Adaptado de National Marfan Foundation (NMF), <http://www.marfan.org>)

Sistema	Critérios major	Critérios minor
Esquelético (Necessário 4 para critério major)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pectus excavatum</i> necessitando de cirurgia • <i>Pectus carinatum</i> • Pés planos • Sinal do punho e polegar • Escoliose >20° ou Espondilolistesis • Comprimento total dos membros superiores em relação à altura do doente > 1.05 • <i>Protrusio acetabulae</i> (RX, RM) • Extensão reduzida dos cotovelos (< 170°) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pectus excavatum</i> moderado • Arcada do palato estreita e elevada • Fácies típica • Hiper mobilidade das articulações
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> • Luxação do cristalino 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplanamento da córnea (Queratometria) • ↑ Comprimento axial do globo ocular (Ecografia) • Hipoplasia da íris ou do músculo ciliar causando miopse
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatação da aorta ascendente, com ou sem regurgitação, envolvendo pelo menos, os seios de Valsalva. • Dissecção da aorta ascendente 	<ul style="list-style-type: none"> • Prolapso da válvula mitral com ou sem regurgitação valvular mitral • Dilatação do tronco da artéria pulmonar, na ausência de estenose valvular ou pulmonar periférica ou de outra causa óbvia, antes dos 40 anos • Calcificação do anel mitral antes dos 40 anos • Dilatação ou dissecção da aorta descendente, torácica ou abdominal, antes dos 50 anos
Respiratório	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumotórax espontâneo • Bolhas apicais (Radiografia de tórax)
Pele	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> • Estrias • Hérnia recorrente ou incisional
Dura	<ul style="list-style-type: none"> • Ectasia dural lombosagrada (TAC ou RM) 	Nenhum
História Familiar	<ul style="list-style-type: none"> • Pai, mãe, irmão ou filho com critérios de diagnóstico • Presença de alelo afectado (materno ou paterno) • Presença de uma mutação no gene da fibrilina (FBN1) 	Nenhum

RX-Radiografia; RM- Ressonância Magnética, TAC- Tomografia Axial Computorizada

Envolvimento do Aparelho Respiratório: Presença de um critério *minor*.

As manifestações deste sistema incluem as bolhas de enfisema apicais que predisõem ao pneumotórax espontâneo.

Pele e Tegumentos

Critério major: Nenhum

Critérios minor:

- Estrias atroficas não associadas a alterações de peso, gravidez ou stress de repetição
- Hérnia recorrente ou incisional

Envolvimento da pele e tegumentos: é definido pela presença de pelo menos um critério *minor*.

O defeito estrutural do tecido conjuntivo é responsável

por estas alterações. As estrias localizam-se preferencialmente nos ombros, no dorso e nas coxas.

História Familiar e Genética

Critérios major:

- Pai, mãe, irmão ou filho com critérios de diagnóstico;
- Presença de um alelo afectado (materno ou paterno);
- Presença de uma mutação no gene da fibrilina 1(FBN1);

Critérios minor:

- Não há;

A não detecção de uma mutação no gene FBN1 ou uma anomalia molecular da fibrilina-1 não exclui o diagnóstico de síndrome de Marfan num doente que cumpre os critérios clínicos.

Dura**Critério Major:**

- Ectasia dural lombosagrada demonstrada por TAC ou RM;

Critérios Minor:

- Nenhum;

Envolvimento da dura: é preciso estar presente o critério *major*.

A ectasia dural é definida por qualquer um dos seguintes critérios: alargamento do canal medular, quase sempre a nível das regiões lombar e sacrada; estreitamento/adelgaçamento do córtex dos pedículos e lâminas das vértebras e alargamento do foramen neural; ou meningocele anterior⁽²⁾. A verdadeira prevalência da ectasia dural na síndrome de Marfan é desconhecida mas provavelmente é superior a 44%. Por ser raramente encontrada noutras patologias e frequente na síndrome de Marfan foi definida como critério *major*. Preconiza-se a realização de TAC ou RM da região lombosagrada para a sua correcta avaliação dada a elevada especificidade e sensibilidade para o diagnóstico desta alteração^(2,14).

Critérios Diagnósticos Necessários para a Síndrome de Marfan⁽²⁾

Com base nos critérios acima descritos (Quadro I), considera-se diagnóstico:

Para o caso índice:

- Se história familiar ou genética negativa: um critério *major* em pelo menos 2 sistemas de órgãos diferentes + envolvimento de um terceiro sistema.
- Se mutação conhecida: um critério *major* num sistema + envolvimento de um segundo sistema de órgãos.

Para um familiar do caso índice:

- Presença de um critério *major* na história familiar +

um critério *major* num sistema de órgãos + envolvimento de um segundo sistema de órgãos.

Protocolo de seguimento dos doentes pediátricos

O seguimento das crianças e adolescentes com síndrome de Marfan deve ser periódico de forma a poderem ser detectadas atempadamente as alterações, prevenidas as complicações e instituída precocemente a terapêutica, obtendo-se deste modo uma melhoria do prognóstico destes doentes.

Várias áreas necessitam de um acompanhamento rigoroso como é o caso do desenvolvimento estatura-ponderal, do sistema músculo-esquelético, do sistema cardiovascular e oftalmológico. Devido à complexidade da abordagem destes doentes justifica-se um trabalho conjunto entre o pediatra e os vários especialistas. Por outro lado, o impacto psicológico na família de uma criança com síndrome de Marfan, devido à morbilidade e à redução da esperança de vida que esta patologia implica justificam o encaminhamento para serviços de apoio na área psicossocial. O aconselhamento genético deve ser sempre prestado a estes doentes e suas famílias informando-as do risco de recorrência desta patologia.

Assim, de forma a estabelecer-se um rigoroso seguimento destes doentes o pediatra deverá ter em atenção⁽¹⁾:

No Recém-Nascido**Sistema Esquelético:**

1. Comprimento corporal, do segmento superior e inferior, comprimento total dos membros superiores com estes em extensão e abdução de 90°, comprimento da mão e dedos, comprimento dos membros inferiores;
2. Pesquisar escoliose;
3. Avaliar hiperlaxidão dos joelhos e existência de contraturas;

Quadro II**Seguimento Cardiológico¹²****FOLLOW - UP CARDIOLÓGICO**

- Por profissionais com experiência
- Terapêutica com β -bloqueantes
- Medição periódica de toda a aorta (incluindo o anel) por ecocardiograma (ou TAC, RM e/ou ecografia abdominal)
- Se PVM e/ou IM => Ecocardiograma anual
- Profilaxia da Endocardite Bacteriana:

Até 6 meses após a cirurgia (se substituição do anel aortico)

Para toda a vida (se há lesões ou gradiente residuais; prótese valvular ou IM)

Sistema Ocular:

Pesquisar perda do reflexo avermelhado da retina (perda do luar pupilar).

Sistema Cardiovascular:

1. Pesquisar sopros que indiquem insuficiência aórtica, PVM, ou insuficiência mitral;
2. Avaliar ritmo cardíaco;
3. Referenciar a Cardiologista Pediátrico;

Os elementos chave no seguimento do ponto de vista cardiológico encontram-se sumarizados no quadro II.

Referenciar a consulta de Genética**Com um mês a um ano de idade**

1. Avaliação do desenvolvimento estatura-ponderal;
2. Determinar o comprimento dos segmentos superior e inferior do corpo;
3. Rever as manifestações clínicas por órgãos e sistemas referenciando a criança às subespecialidades consoante as alterações encontradas;
4. Confirmar se já foi prestado aconselhamento genético e se a família compreendeu o risco de recorrência em futuras gravidezes;
5. Avaliar quais os apoios psicossociais que a criança e família estão a ter e como estão a lidar com o stress.

Com um a cinco anos de idade

1. Avaliação do desenvolvimento estatura-ponderal;
2. Avaliação oftalmológica para detectar miopia e descolamento da retina;
3. Discutir preocupações psicossociais relacionadas com a doença;
4. Discutir alguns pontos sobre a educação da criança como seja a contra-indicação para a prática de exercício físico intenso ou desporto de competição. Promover a restrição da actividade física optando por actividades físicas com menor dispêndio de energia, chamando a atenção para o elevado risco de desenvolvimento futuro de dilatação aórtica mesmo na ausência de doença cardíaca actual;
5. Discutir a sintomatologia associada ao pneumotórax e a necessidade de observação urgente se isto ocorrer;

Com cinco a dez anos de idade

1. Avaliação do desenvolvimento estatura-ponderal e do estágio pubertário;
2. Discutir os sintomas da dissecação aórtica nomeadamente a dor torácica e síncope enfatizando que a dissecação aórtica é rara na infância principalmente se a aorta está apenas ligeira a moderadamente dilatada;
3. Discutir os problemas psicossociais, nomeadamente a necessidade da restrição da actividade física;
4. Discutir o programa desportivo escolar e desportos

extracurriculares;

5. Avaliação oftalmológica anual;
6. Rever os sintomas de pneumotórax.

Na adolescência

1. Avaliação do desenvolvimento estatura-ponderal, calculando a estatura alvo e relacionando-a com o estágio pubertário.
2. Avaliação oftalmológica
3. Avaliação cardiológica
4. Discutir com as adolescentes aspectos relacionados com a gravidez e os métodos anticoncepcionais, nomeadamente o risco da rotura aórtica durante a gravidez, parto e mesmo no período pós-parto e informar sobre o risco de transmissão da doença à descendência.
5. Discutir aspectos psicossociais relacionados com a doença e dar ênfase especial aos grupos de apoio.

Comentários

Um século passado sobre a primeira descrição da síndrome de Marfan, e apesar dos avanços da genética molecular, o seu diagnóstico continua a basear-se fundamentalmente nas **manifestações clínicas**.

Dada a variabilidade fenotípica desta doença são necessários critérios diagnósticos rigorosos, uniformes e cada vez mais específicos, razão que esteve na origem da mais recente revisão da Nosologia de Berlim. De facto, se o diagnóstico de síndrome de Marfan pode trazer implicações negativas a nível psicossocial, ocupacional e económico, deve-se evitar ao máximo diagnósticos falsos positivos, mas é igualmente importante evitar diagnósticos falsos negativos que têm implicações em termos de seguimento médico, medicação profilática e estilos de vida preventivos.

Em conclusão poderemos afirmar que se o diagnóstico desta síndrome coloca ainda enormes desafios, também o seguimento destes doentes implica um esforço importante, multidisciplinar, sendo o pediatra o orientador dessa equipa.

Bibliografia**Referências electrónicas**

- National Marfan Foundation (NMF), <http://www.marfan.org>
 Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>
1. Health supervision for children with Marfan Syndrome. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. *Pediatrics* 1996; 98(5): 978-82.
 2. DePaepe A, Devreux R, Dietz H, Hennekam R, Pyeritz R. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62: 417-26.

3. Marfan AB. Un cas de déformation congénitale des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'afongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1896; 13: 220-6.
4. Boerger F. Über zwei Fälle von Arachnodaktylie. *Z Kinderheilkd* 1914; 12: 161-84.
5. Etter LE, Glover LP. Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurism of the aorta. *JAMA* 1943; 123: 88-9.
6. Baer RW, Taussig HB, Oppenheimer EH. Congenital aneurismal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1943; 72: 309-31.
7. 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: 651-7.
8. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM *et al.* Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991; 352: 337-9.
9. Robinson PN, Goodfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies. *J Med Genet* 2000; 37: 9-25.
10. Pereira L, Levran O, Ramirez F, Lynch JR, Sykes B, Pyeritz RE *et al.* A molecular approach to the stratification of cardiovascular risk families with Marfan's syndrome. *N Eng J Med* 1994; 331: 148-153.
11. Kumar SJ, Guille JT. Marfan Syndrome. In: Weinstein SL, ed. *The Pediatric Spine Principles and Practice*. 1st ed. New York: Raven Press, 1994, vol 1: 665-83.
12. Nollen GJ, Groenink M, van der Wall EE, Mulder BJ. Current insights in diagnosis and management of the cardiovascular complications of Marfan's syndrome. *Cardiol Young* 2002; 12: 320-7.
13. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O' Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; 64: 507-12.
14. Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshetty L, Rose PS, Buchowski JM *et al.* Dural ectasia in the Marfan Syndrome: MR and CT findings and criteria. *Genet Med* 2000; 2: 173-9.