

Síndrome de Marfan em Idade Pediátrica: Um Diagnóstico Raro nos Cuidados de Saúde Primários

Pediatric Marfan Syndrome: A Rare Diagnosis in Primary Health Care

Filipe Costa¹, Cátia Neto¹, Natércia Silva², Ana Margarida Leite³,
Mário Antunes da Cunha⁴

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Filipe Costa [filipedanicosta@gmail.com]

Rua Dr. José Pinto Rodrigues, Azurém, 4800-050 Guimarães, Portugal

ORCID iD: 0000-0002-3064-0469

RESUMO

A síndrome de Marfan é uma das doenças hereditárias mais comuns do tecido conjuntivo, maioritariamente de transmissão autossómica dominante. Apresenta uma grande diversidade de manifestações clínicas, sendo clássico o envolvimento musculoesquelético, ocular e cardiovascular, embora seja também frequente o atingimento do pulmão, pele e sistema nervoso central.

Descreve-se o caso de uma criança de 7 anos, do sexo masculino, que apresenta várias alterações ao exame objetivo que, juntamente com os achados dos exames complementares de diagnóstico, permitiram o diagnóstico desta síndrome. Trata-se de uma síndrome de Marfan, provavelmente esporádica, dada a ausência de história familiar, o que torna o caso ainda mais raro.

O diagnóstico precoce da síndrome de Marfan é fulcral, permitindo diminuir o risco de complicações futuras, nomeadamente cardiovasculares, como a disseção ou rotura da aorta.

PALAVRAS-CHAVE: Criança; Diagnóstico Diferencial; Síndrome de Marfan /diagnóstico

1. Interno de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar, USF S. Nicolau, Guimarães, Portugal. 2. Interna de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar, USF Fafe Sentinela, Fafe, Portugal. 3. Interna de Formação Específica de Pediatria Médica, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal. 4. Assistente de Medicina Geral e Familiar, USF S. Nicolau, Guimarães, Portugal.

Recebido/Received: 16/05/2020 - Aceite/Accepted: 05/10/2020 - Publicado online /Published online: 12/10/2020

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta Médica 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

ABSTRACT

Marfan syndrome is one of the most common hereditary diseases of connective tissue, mostly of dominant autosomal transmission. There is a broad range of clinical manifestations, but the involvement of musculoskeletal, ocular and cardiovascular systems is classical, although the lung, skin and central nervous system are also frequently affected.

This case is about a 7-year-old boy who presents several alterations in physical examination that, associated with the results of complementary diagnostic tests, led to the diagnosis of this syndrome. It is a Marfan syndrome, probably sporadic, given the absence of family history, which makes the case even rarer.

An early diagnosis of Marfan syndrome is crucial to reduce the risk of future complications, including cardiovascular, such as dissection or rupture of the aorta.

KEYWORDS: Child; Diagnosis, Differential; Marfan Syndrome/diagnosis

INTRODUÇÃO

A síndrome de Marfan é uma doença hereditária quase exclusivamente de transmissão autossômica dominante, estando descritos raros casos de transmissão recessiva. Apesar de na maioria dos doentes com síndrome de Marfan um dos pais ser afetado, esta pode resultar de uma mutação *de novo* em 25% ou mais dos casos.¹⁻³ A incidência na população é de 1 em 3000-5000 indivíduos, não apresentando predomínio de género ou raça.² É geralmente atribuída a uma mutação no gene codificante da fibrilina-1 - *FBN1* (localizado no cromossoma 15), contudo, numa minoria dos casos (menos de 10%), esta mutação não é identificada. Na síndrome de Marfan, a síntese inadequada desta glicoproteína provoca alterações ao nível do tecido conjuntivo.^{1,2}

O diagnóstico é baseado em achados clínicos e na história familiar, tendo como referência os critérios de Ghent revistos de 2010. Pela variabilidade fenotípica e, considerando que algumas manifestações têm penetrância dependente da idade, o diagnóstico poderá ser mais difícil em crianças e adolescentes.^{1,2,4,5}

Com a adequada monitorização e tratamento, a sobrevivência dos doentes com síndrome de Marfan é semelhante à da população em geral, sendo as doenças cardiovasculares as principais causas de morbilidade e mortalidade, principalmente a dissecção e a rotura da aorta.^{1,2,6,7}

Descrevemos seguidamente a abordagem clínica e diagnóstico de um caso de síndrome de Marfan da nossa consulta do Centro de Saúde.

CASO CLÍNICO

Criança de 7 anos, sexo masculino, com antecedentes de perturbação de hiperatividade e défice de atenção, seguida em consulta de Pedopsiquiatria em regime privado e medicada com metilfenidato 27 mg.

Recorre ao centro de saúde, acompanhada pela mãe, para encaminhamento para a consulta externa de Pedopsiquiatria do hospital público da área de residência, tendo sido realizada consulta oportunista de vigilância de saúde infantil.

Na colheita da história clínica, não apresentava achados de relevo, com a exceção da referência, por parte da mãe, de que a criança era a mais alta da turma, com uma grande diferença relativamente aos seus colegas e da perceção de que esta apresentava descoordenação motora.

Sem outros antecedentes de relevo. Sem história de doenças hereditárias na família.

Ao exame objetivo, a criança apresentava 1,42 m de altura (superior ao percentil 97), *pectus excavatum* (Fig. 1),



FIGURA 1. *Pectus excavatum* do doente.



FIGURA 2. Visíveis as mãos do doente, observando-se a presença de dedos longos e finos (aracnodactilia) e presença de pé plano.



FIGURA 3. Escoliose com visível assimetria das omoplatas.

dedos das mãos longos e finos (aracnodactilia), pé plano (Fig. 2) e escoliose (Fig. 3).

Apresentava um rácio do segmento superior/inferior reduzido (segmento inferior de 0,86 m, o que correspon-



FIGURA 4. Sinal do polegar positivo - a falange distal do polegar ultrapassa o bordo cubital da região palmar após a adução do polegar contra a face palmar e flexão dos dedos sobre ele.

de a um rácio de 0,65) e um rácio do comprimento dos membros superiores/altura aumentado (comprimento dos membros superiores de 1,54 m, com respetivo rácio de 1,08).

À auscultação cardíaca, de realçar a presença de um sopro sistólico de grau II/VI, audível no foco aórtico e sem irradiação.

Por suspeita de doença do tecido conjuntivo, foram pesquisados o sinal do polegar (Fig. 4) e do punho, ambos positivos. O exame oftalmológico não revelou alterações.

Para o estudo das alterações detetadas no exame objetivo, foram solicitados exames complementares de diagnóstico, nomeadamente radiografia torácica, filme extralongo da coluna e ecocardiograma. O ecocardiograma mostrou a presença de um aneurisma da aorta ascendente (24 mm; 2,29 Z-score) e o filme extralongo da coluna corroborou a presença de escoliose. A radiografia torácica não evidenciou alterações.

Por suspeita de síndrome de Marfan, a criança foi referenciada para consulta hospitalar de Pediatria.

Na consulta hospitalar, confirmou-se a suspeita diagnóstica pelo cumprimento dos critérios de Ghent revisitos, nomeadamente raiz da aorta igual ou superior a 2 Z-score e score sistémico igual ou superior a 7 (Tabelas 1 e 2), e a criança foi referenciada para as consultas de Oftalmologia, Ortopedia, Genética Médica, Cirurgia e Cardiologia Pediátricas.

DISCUSSÃO

A síndrome de Marfan é uma doença sistémica que pode manifestar-se fenotipicamente de várias formas. Apesar do avanço da genética, o seu diagnóstico continua a basear-se fundamentalmente nas manifestações clínicas e

TABELA 1. Critérios de diagnóstico definitivo de Ghent revistos da síndrome de Marfan (qualquer um dos seguintes critérios, tendo em conta a presença ou não de história familiar).

Sem História Familiar	Com História Familiar Associada a
Raiz da aorta $\geq +2$ z-score e ectopia do cristalino	Ectopia do cristalino
Raiz da aorta $\geq +2$ z-score e mutação da Fibrilina-1 (FBN-1)	Score sistémico ≥ 7
Raiz da aorta $\geq +2$ z-score e score sistémico ≥ 7	Raiz da aorta $\geq +3$ z-score se < 20 anos de idade ou $\geq +2$ z-score se > 20 anos
Ectopia do Cristalino e mutação da Fibrilina-1	

Adaptado de Loeys BL, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476-85.⁸

TABELA 2. Cálculo do score sistémico para o diagnóstico de síndrome de Marfan.

Característica	Pontos
Sinal do punho e do polegar	3
<i>Pectus carinatum</i>	2
Deformidade do retropé	2
Protusão acetabular	2
Ectasia da dura-máter	2
Pneumotórax	2
Sinal do punho ou do polegar	1
<i>Pectus excavatum</i> ou deformidade torácica	1
Pés planos	1
Escoliose ou cifose dorso-lombar	1
Rácio segmento superior/inferior diminuído e rácio comprimento dos membros superiores/altura aumentado*	1
Redução da extensão do cotovelo	1
Estrias cutâneas	1
Miopia	1
Prolapso da válvula mitral	1
Três das seguintes: dolicocefalia, fendas palpebrais oblíquas, enoftalmos, retrognatia e hipoplasia malar	1
*Rácio segmento superior/inferior diminuído se $< 0,95$ (6-7 anos) e rácio comprimento dos membros inferiores/altura aumentado se $\geq 1,05$	

Adaptado de Loeys BL, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476-85.⁸

na presença de história familiar, assumindo, deste modo, a anamnese e o exame objetivo, um papel fulcral.¹

A fibrilina-1 é a mais importante glicoproteína da matriz extracelular, contribuindo para a formação e manutenção das fibras elásticas.^{1,2} Neste caso clínico, a hiperlaxidez articular, que explica a possível descoordenação motora, associada à elevada estatura e à positividade do sinal do polegar e do punho, colocaram a síndrome de Marfan como o diagnóstico mais provável, apesar de raro.^{1,2,4,5} A ausência de história familiar, neste caso em

particular, levanta a possibilidade de se tratar de uma mutação esporádica, o que torna o caso ainda mais raro.²

Após o diagnóstico de síndrome de Marfan, foi realizada consulta aos progenitores. Estes apresentavam uma estatura normal (inferior a 1,70 m) e não tinham qualquer alteração ao exame objetivo musculoesquelético e ocular. O ecocardiograma dos progenitores não revelou qualquer alteração. Foi ainda negada por ambos a existência de familiares com características fenotípicas da síndrome de Marfan.

O diagnóstico da síndrome de Marfan em idade pediátrica é, geralmente, dificultado pela ausência de algumas alterações sugestivas, que apenas se tornam evidentes na idade adulta.² Contudo, o diagnóstico precoce é crucial, uma vez que possibilita uma orientação e vigilância adequadas destes doentes, melhoria do seu prognóstico e redução do risco de complicações, nomeadamente osteoarticulares, oftalmológicas e cardiovasculares.² Relativamente a estas últimas, a orientação por parte da Cardiologia Pediátrica é fundamental, tendo em conta que o risco de dissecção da aorta é um dos principais motivos de morbilidade e mortalidade, podendo requerer terapêutica farmacológica (como beta-bloqueantes) ou, em casos mais graves, intervenção cirúrgica, nomeadamente a cirurgia eletiva da raiz da aorta.^{2,7}

Sendo esta uma doença de transmissão autossómica dominante, com penetrância elevada,² o estudo genético, apesar de não ser obrigatório para o diagnóstico, é importante para orientar a terapêutica e a frequência da vigilância, na identificação de familiares potencialmente afetados, assim como, futuramente, no diagnóstico pré-natal.⁷

A evicção de desportos de contacto, do exercício isométrico e do mergulho em profundidade é essencial para a proteção dos doentes com síndrome de Marfan.³ Devido à hiperlaxidez articular, a realização de exercícios que promovam o reforço muscular e consequente estabilização articular é, de igual forma, importante, permitindo aumentar a funcionalidade dos doentes e evitar as complicações a longo prazo.³

No que concerne ao prognóstico destes doentes, se adequadamente vigiados e tratados, a sobrevida aproxima-se da população em geral.^{6,7}

Este caso clínico pretende alertar para a importância do reconhecimento desta síndrome que se encontra subdiagnosticada, principalmente em idade pediátrica. A exploração das alterações encontradas ao exame objetivo possibilitou o diagnóstico precoce da síndrome de Marfan e, consequentemente, uma maior celeridade na orientação e instituição da terapêutica, com provável impacto no prognóstico da doença.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

CONSENTIMENTO: Consentimento do doente para publicação obtido.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCING SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

CONFIDENTIALITY OF DATA: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

PATIENT CONSENT: Consent for publication was obtained.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

1. Tinkle BT, Saal HM, Committee on Genetics. Health Supervision for Children with Marfan Syndrome. *Pediatrics*. 2013;132:1059-72. doi: 10.1542/peds.2013-2063.
2. Magotteaux S, Bulk S, Farhat N, Sakalihan N, Defraigne JO, Seghaye MC. Marfan syndrome in childhood and adolescence. *Rev Med Liege*. 2016;71:342-48.
3. Pyeritz RE. Evaluation of the adolescent or adult with some features of Marfan syndrome. *Genet Med*. 2012;14:171-7. doi: 10.1038/gim.2011.48.
4. Cardiac Society of Australia and New Zealand. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan Syndrome. 2011. [Acedido a 30/03/2020]. Disponível em: <http://www.csanz.edu.au>.
5. The Marfan Foundation website. [Acedido a 30/03/2020]. Disponível em: <http://www.marfan.org>.
6. Medscape. Marfan Syndrome (MFS); 2020 [Acedido a 02/08/2020]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com>.
7. Dietz HC. Marfan syndrome. *GeneReviews at GeneTest: Medical Genetics Information Resource*; 2001 [Acedido a 8/08/2020]. Disponível em: <http://www.genetests.org>.
8. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476-85. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.