

BC/25891

IB/80029



UNICAMP



Ruy Pires de Oliveira Sobrinho

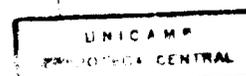
**PADRÃO DE PERFIL METACARPOFALANGEANO
NO DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE MARFAN
E OUTROS QUADROS MARFANÓIDES**

Tese apresentada ao Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas pelo Depto. de Genética e Evolução.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Yvonne Janovitz Norato. Depto. de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

**Instituto de Biologia - UNICAMP
Campinas, Agosto de 1995**

este exemplar corresponde à redação final	
da tese de (o) candidato a)	
<i>Ruy Pires de Oliveira</i>	
<i>Sobrinho</i>	<i>03</i>
e aprovada pela Comissão Julgadora.	<i>08</i>
	<i>95</i>



Em 00077817.4

UNIDADE	7.13
Nº CHAMADA:	1/UNICAMP
	OL4p
	Ex.
PRECO	433/95
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PRECO	433/95
DATA	20/02/95
Nº CPD	

Ficha Catalográfica:

OL4p

Oliveira Sobrinho, Ruy Pires de
Padrão de perfil metacarpofalangeano no
diagnóstico da síndrome de Marfan e outros quadros
marfanóides / Ruy Pires de Oliveira Sobrinho. -
Campinas, SP : [s.n.], 1995.

Orientador: Denise Yvonne Janovitz Norato.
Tese (mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Instituto de Biologia.

1. Marfan, síndrome de. 2. Metacarpo. I. Norato,
Denise Yvonne Janovitz. II. Universidade Estadual de
Campinas. Instituto de Biologia. III. Título

Dedicatória

*Dedico este trabalho a minha esposa, Regina,
pelos livros que deixamos de ler,
e a meus filhos Natália e Ciro,
desculpando-me pelo que a tese me
subtraiu do convívio deles.*

Agradecimentos

A minha esposa e filhos, pelos motivos já expostos na dedicatória.

A meus pais, Sérgio e Dulce Helena, à Dinha e aos meus irmãos, pelo apoio que sempre deram à minha carreira universitária.

A meus sogros, Antônia e Pedro, e a toda a família de minha esposa pelo apoio e carinho recebidos.

A todos os pacientes vistos nessa tese.

A minha orientadora, Profa. Dra. Denise Yvonne Janovitz Norato, mais pela amizade que pela tese (quem disse que orientador tem que ser nazista?) , pedindo desculpas por toda a amolação.

Ao Prof. Dr. Danilo Moretti Ferreira, pelas amizade, pelas boas idéias que deu para o presente trabalho e por ter me apresentado ao PPMF.

A todos os docentes do Departamento de Genética Médica da FCM-UNICAMP, pela minha formação como geneticista e pela ajuda que deram no decorrer do trabalho, em especial ao Prof. Dr. Luis Alberto Magna, pelo auxílio na interpretação de resultados, e à Profa. Dra. Denise Pontes Cavalcanti, pelo empréstimo do negatoscópio. .

Aos residentes do Depto. de genética médica Carlos A. Steiner e Gisele, pelos meus pacientes que tiveram que atender enquanto eu escrevia a tese.

A Paulo Latuf Filho, pela boa vontade no laboratório, e a todos os funcionários do Departamento de Genética Médica da Unicamp.

Aos bons amigos de Botucatu pelo apoio e ajuda. Um agradecimento especial para a Rosana, o Rodrigo, o Ed, a Fernanda, o Izaías, a Antonieta, o Moisés e a Deise, que estiveram envolvidos mais diretamente com a tese ou com minhas estadas por lá.

Aos docentes, residentes e técnicos dos serviços de radiologia dos HCs da UNICAMP e UNESP, por facilitar a realização dos RX de mão.

Aos médicos, docentes e residentes dos serviços de oftalmologia dos HCs da UNICAMP e UNESP, por avaliarem os pacientes.

Aos médicos, docentes e residentes dos serviços de ecocardiografia dos HCs da UNICAMP e UNESP, por avaliarem os pacientes.

Sumário

JUSTIFICATIVA	1
1 INTRODUÇÃO	2
1.1 A Síndrome de Marfan	2
1.1.1 Histórico	2
1.1.2 Genética	4
1.1.3 Bases moleculares	5
1.1.3.1 As microfibrilas associadas à elastina	5
1.1.3.2 A fibrilina	6
1.1.3.3 O gene FBN1	9
1.1.3.4 Mutações no FBN1	9
1.1.4 Quadro Clínico	10
1.1.4.1 Sistema musculoesquelético	11
1.1.4.2 Manifestações oculares	13
1.1.4.3 Sistema cardiovascular	15
1.1.4.4 Outros sistemas orgânicos	16
1.1.5 Diagnóstico	17
1.1.6 Prognóstico e seguimento	22
1.1.6.1 Sobrevida e causas de óbito	22
1.1.6.2 Seguimento	22
1.2 O Padrão de perfil metacarpofalangeano	25
1.2.1 Obtenção do PPMF pela técnica dos escores Z	26
1.2.2 Obtenção do PPMF pela técnica dos Escores Q	28
1.2.3 Aplicações Clínicas	29
1.2.4 O PPMF na síndrome de Marfan	30
2 OBJETIVOS	33
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	34
3.1 Casuística	34
3.2 Métodos	34
3.2.1 Avaliação cardiológica	35
3.2.1.1 Ecocardiograma modo m e bidirecional	35
3.2.2 Avaliação oftalmológica	35
3.2.2.1 Biomicroscopia por lâmpada de fenda	35
3.2.2.2 Estudo direto e indireto de refração	36
3.2.3 Avaliação laboratorial	36
3.2.4 Padrão de perfil metacarpofalangeano	36
3.3 Análise estatística	37

4 RESULTADOS	39
4.1 Dados clínicos	39
4.1.1 Grupo I : Síndrome de Marfan	39
4.1.1.1 Idade, sexo e antecedentes familiares	39
4.1.1.2 Antropometria	43
4.1.1.3 Sistema musculoesquelético	45
4.1.1.4 Avaliação oftalmológica	45
4.1.1.5 Sistema cardiovascular	46
4.1.1.6 Outros sistemas	46
4.1.1.7 Comparação do grupo I com a literatura	53
4.1.2 Grupo II : Quadros Marfanóides	56
4.1.2.1 Idade, sexo e antecedentes familiares	56
4.1.2.2 Diagnósticos	57
4.1.2.3 Antropometria	72
4.1.2.4 Sistema musculoesquelético	74
4.1.2.5 Avaliação oftalmológica	74
4.1.2.6 Sistema cardiovascular	74
4.1.2.7 Outros sistemas	75
4.1.2.8 Comparação entre os grupos I e II	75
4.2 Dados Laboratoriais	79
4.3 Padrão de Perfil Metacarpofalangeano	79
4.3.1 PPMF médio do grupo I	79
4.3.2 Comparação do PPMF médio do grupo I com a literatura	80
4.3.3 Correlação entre os PPMFs do grupo I e o PPMF médio do grupo I	80
4.3.4 Correlação entre os PPMFs do grupo II e o PPMF médio obtido no grupo I	80
4.3.5 Avaliação da utilização do PPMF no diagnóstico diferencial de pacientes com SM e quadros marfanóides	83
5 DISCUSSÃO	84
6 CONCLUSÕES	89
7 RESUMO	90
8 SUMMARY	91
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
ANEXO 1 - Protocolos utilizados	104
ANEXO 2 - Tabelas de sinais clínicos e antropometria dos casos	115
ANEXO 3 - Gráficos de PPMF dos pacientes	130

JUSTIFICATIVA:

Durante a residência médica o autor pôde tomar contato com vários pacientes portadores da síndrome de Marfan, familiarizando-se com as dificuldades mais comuns no trato dessa doença.

Apesar do crescente conhecimento acerca de sua natureza molecular, a síndrome de Marfan continua a ser um desafio diagnóstico. A expressividade variável e a grande quantidade de quadros marfanóides descritos (na maioria das vezes de forma pouco objetiva) torna difícil fazer afirmações em casos limítrofes. Qualquer recurso que possa aumentar a sensibilidade e a especificidade no diagnóstico da síndrome de Marfan é bem-vindo.

O estudo do padrão de perfil metacarpofalangeano é um coadjuvante diagnóstico de custo reduzido, simples e, na maioria das vezes, bastante sensível. Os dados de que dispomos em relação ao PPMF na síndrome de Marfan provêm de um único estudo, em população diversa da brasileira, e não conhecemos estudos nesse sentido realizados em nosso país. Além disso, não achamos referência, até o momento, da utilização do PPMF para a realização do diagnóstico diferencial entre a síndrome de Marfan e quadros marfanóides.

1 INTRODUÇÃO

1.1 SÍNDROME DE MARFAN :

A síndrome de Marfan (SM) é uma doença autossômica dominante que afeta o tecido conjuntivo. Sua ocorrência é estimada em 6:100.000 indivíduos, sendo que de 15 % (PYERITZ & MCKUSICK, 1979) a 42% (VILJOEN & BEIGHTON, 1990) desses casos são esporádicos, decorrentes de mutações novas.

A variação fenotípica é grande não apenas no âmbito inter-familiar, como também entre membros de uma mesma família (CADLE et al., 1989). Contribui para isso o fato de que as manifestações somáticas da SM são extremamente diversas. Os principais sistemas orgânicos afetados são o musculoesquelético, o cardiovascular e o oftalmológico havendo, contudo, a possibilidade de manifestação a nível pulmonar, tegumentar e de sistema nervoso central (BEIGHTON et al., 1988). Tal amplitude de apresentações clínicas leva a SM a ser citada insistentemente como um modelo de pleiotropia (PYERITZ, 1989A).

Suas bases moleculares começaram a ser compreendidas recentemente, com a localização do gene responsável pela SM no cromossomo 15 (KAINAKULEN et al., 1990) e a posterior descoberta de que esse gene era responsável pela produção da fibrilina (DEITZ et al., 1991), uma glicoproteína de 350 kD, componente das microfibrilas associadas à elastina na matriz do tecido conjuntivo (SAKAI et al., 1986).

1.1.1 Histórico:

A evolução do conhecimento sobre a SM é o resultado de quase um século de criteriosa observação clínica, iniciada quando o médico pediatra francês Antoine Marfan descreveu, em 1896, uma garota de 5 anos com dedos e membros longos e delgados, escoliose, deformidade torácica e contraturas, denominando a doença dolicoctenomia (MARFAN, 1896). Em seu artigo Marfan fez, pela primeira vez, uma analogia com o aspecto da mão que se tornou clássica, comparando-o a “patas de aranha”. Em 1902, ACHARD relatou uma paciente com braquicefalia, micrognatia, hipermobilidade articular e dedos muito finos e longos. Embora revisões mais recentes do caso (PARISH, 1967) considerem as doenças

descritas por Marfan e Achard diferentes, foi este último quem cunhou o termo aracnodactilia para descrever os dedos de aspecto longo e fino, provavelmente influenciado pelas comparação realizada anteriormente por Marfan. .

As manifestações oftalmológicas foram incluídas no espectro da SM a partir do trabalho de BOERGER (1914), enquanto que WEVE, em 1931, sugeriu que a doença seria herdada de forma autossômica dominante. Na década seguinte, mais precisamente em 1943, foram associadas à SM a presença de dilatação aórtica e aneurisma dissecante, após a dramática perda de pacientes por BAER et al. (1943) e ETTER & GLOVER (1943) .

No ano de 1955, a SM foi uma das primeiras entidades clínicas a ser incluída no então nascente grupo de doenças hereditárias do tecido conjuntivo por MCKUSICK (1955). O mesmo autor publicou, em 1972 (MCKUSICK,1972), uma extensa monografia cobrindo praticamente todos os aspectos genético-clínicos relacionados à doença. Uma revisão dos dados dessa monografia resultou nos primeiros critérios diagnósticos realmente claros para a SM (PYERITZ & MCKUSICK, 1979) e tornou-se referência obrigatória nos anos seguintes, só sendo atualizados cerca de uma década depois por BEIGHTON et al. (1988).

Como assinalado por MCKUSICK (1972), a pista para encontrar-se o defeito básico na SM estaria em compreender o fator que haveria em comum entre a camada média da aorta e as zônulas ciliares. Essa pista surgiu em 1986, quando SAKAI et al. descreveram uma glicoproteína de 350 kD encontrada na matriz extracelular do tecido conjuntivo, a fibrilina. Essa glicoproteína é um constituinte maior das microfibrilas de 10 nm associadas à elastina, e tem uma distribuição peculiar, sendo encontrada na camada média da aorta, nas zônulas ciliares, na pele, nos pulmões, no periósteo, no pericôndrio, nos rins, nos músculos e nas córneas. Seguiu-se a demonstração imunohistoquímica, por HOLLISTER et al. (1990), de que pacientes com SM possuíam quantidades diminuídas de fibrilina.

Pouco depois, ficou provado que a SM segregava-se em conjunto com anormalidades imunohistoquímicas da fibrilina em nove famílias (GODFREY et al., 1990).

Paralelamente a esses estudos imunohistoquímicos, foram realizados vários estudos de ligação no intuito de localizar o gene da SM. Em 1990, BLANTON et al., através de estudos em 25 famílias, por três gerações, geraram um mapa de exclusão para a SM, excluindo cerca de 75% do genoma humano. Pouco depois, novos estudos de ligação situaram o gene no

cromossomo 15 (KAINAKULEN et al., 1990) e, mais especificamente, na região 15q1.5→q2.1 (TSIPOURAS et al., 1991).

Análises de ligação e de hibridização *in situ* estabeleceram a ligação final entre a fibrilina e a SM, situando o gene responsável pela fibrilina no mesmo local que o da SM e determinando sua estreita ligação com fenótipos de Marfan (LEE et al., 1991; MAGENIS et al., 1991).

Utilizando sondas obtidas com o seqüenciamento parcial da fibrilina (MASLEN et al., 1991), DIETZ et al. (1991) pela primeira vez apontaram uma mutação no gene da fibrilina 15 (FBN1) como causa de SM em dois pacientes não aparentados. Quase simultaneamente, MILEWICZ et al. (1992), analisando o metabolismo da fibrilina em fibroblastos de 26 pacientes com SM encontraram alteração na síntese, secreção ou incorporação à matriz extracelular na maioria deles.

Estudos adicionais de ligação (TSIPOURAS et al., 1992) confirmaram o FBN1 como o gene do cromossomo 15 responsável pela produção de fibrilina e, quando mutado, pelos fenótipos de SM e *Ectopia lentis Simplex*, ao passo que descartaram a possibilidade de heterogeneidade genética na SM. No mesmo estudo, a síndrome de Beals (Aracnodactilia Contratural Congênita), um quadro marfanóide, foi ligada a outro gene que codifica a fibrilina, este no cromossomo 5 (FBN2).

Desde DIETZ et al. (1991), várias mutações no FBN1 têm sido descritas em pacientes com SM, todas elas específicas para cada uma das famílias estudadas (DIETZ et al., 1992A; DIETZ et al., 1992B; KAINAKULEN et al., 1992; DIETZ et al., 1993A; DIETZ et al., 1993B; HEWETT et al., 1993; GODFREY et al., 1993). Uma abordagem mais detalhada sobre a natureza dessas mutações será apresentada no tópico 1.1.3.4.

1.1.2 Genética

A herança da SM foi definida como autossômica dominante com base na distribuição familiar sugestiva desse padrão de transmissão (MCKUSICK, 1972). A maioria das famílias tem mais de um indivíduo afetado em sentido vertical, havendo menção a famílias com afetados em até seis gerações consecutivas. A esse fato soma-se a presença de casos com transmissão

homem a homem, a ausência de relatos de consangüinidade parental e a exigüidade de casos índice com pais não afetados.

A penetrância da SM é completa mas, dada a expressividade extremamente variável da doença, alguns casos podem passar como “não afetados” em um exame menos cuidadoso. O advento de procedimentos diagnósticos mais modernos, como o ecocardiograma, apurou o diagnóstico da SM em pacientes com fenótipos leves (PYERITZ, 1990).

Os casos esporádicos são responsáveis por 15% do total, segundo MCKUSICK (1972). Já SUN et al., (1990) e PYERITZ (1990) encontraram cerca de 30% de casos sem pais afetados, sugerindo o último autor que a frequência real de casos esporádicos deva situar-se entre esses dois valores. No entanto, VILJOEN & BEIGHTON (1990), encontraram 42,5 % de casos esporádicos em sua amostra, fato que atribuem à expressividade variável e eventual penetrância incompleta do gene nos genitores.

1.1.3 Bases moleculares:

1.1.3.1 As microfibrilas associadas à elastina:

As microfibrilas associadas à elastina são um grupo de moléculas fibrilares, com diâmetro de 10 nm, largamente distribuídas na matriz do tecido conjuntivo de diversos órgãos, como pele, tendões, cartilagens, músculos, rins, pericôndrio, periósteo, vasos sangüíneos, pleuras, duramáter e zônulas ciliares dos cristalinos (SAKAI et al., 1986).

Sua aparência, à microscopia eletrônica, é de uma cobertura envolvendo um núcleo de elastina, com protruções ocasionais na forma de “pacotes”. As microfibrilas também são encontradas, em menor quantidade, intercaladas no núcleo de elastina (CLEARY & GIBSON, 1983).

Esses achados sugerem que as microfibrilas surgem precocemente na vida embrionária, sendo depois cobertas pela elastina que é mais uma vez recoberta por microfibrilas. Nos tecidos elásticos, as microfibrilas teriam a função de fornecer o molde sobre o qual ocorrerá a elastogênese, além de fazer a conexão das fibras elásticas com outras estruturas da matriz extracelular. Nos tecidos não elásticos, como os ligamentos suspensores do cristalino, teria função de garantir a ancoragem a outras estruturas (MECHAN & HEUSER, 1991).

Até 1993, oito glicoproteínas haviam sido descritas como integrantes dessas microfibrilas associadas à elastina, sendo seus principais componentes as fibrilinas cinco e quinze, proteínas de aproximadamente 350 kD implicadas respectivamente na etiologia das síndromes de Beals e Marfan (LEE et al., 1991).

1.1.3.2 A fibrilina:

Nos deteremos aqui no estudo da fibrilina 15, codificada pelo gene FBN1 localizado no cromossomo 15 e responsável, quando alterada, pela SM. Uma outra molécula de fibrilina (fibrilina 5), é codificada pelo gene FBN2 do cromossomo 5, sendo responsável, quando modificada, pela síndrome de Beals (LEE et al., 1991). Assim, como no caso do colágeno, as fibrilinas constituir-se-iam numa família de moléculas, potencialmente responsáveis por vários quadros clínicos assemelhados (RAMIREZ et al., 1993).

Descoberta por SAKAI et al. (1986), a fibrilina é apontada como um dos constituintes maiores das microfibrilas associadas à elastina. Dispõe-se num padrão periódico nessas microfibrilas, estando elas ou não associadas a um núcleo de elastina. A molécula possui um conteúdo extremamente alto de cisteína (PEREIRA et al., 1993), um terço das quais pode ter participação de pontes de enxofre entre cadeias.

Os estudos de PEREIRA et al. (1993) elucidaram de forma definitiva a estrutura primária da pré-fibrilina, a molécula precursora da fibrilina. Trata-se de um polipeptídeo de 2871 aminoácidos, com um peso molecular previsto de 347 kD. Excluindo-se o peptídeo-sinal, a molécula da pré-fibrilina pode ser dividida em cinco regiões estruturais A, B, C, D e E (Figura 1.1).

A maior região é a D, formada por 2240 aminoácidos, codificados pelos exons 11 a 63. é formada pela disposição *in tandem* de 49 módulos ricos em cisteína. Esses módulos, por sua vez, podem ser de quatro tipos (PEREIRA et al., 1993):

- **módulos homólogos à sequência peptídica do fator de crescimento epidérmico ligante de cálcio (EGF-CB, no inglês).** Esses módulos formam cerca de 90% da molécula de fibrilina, ocorrendo 41 deles na região D e 2 na região B. Caracterizam-se por uma disposição invariável de seis cisteínas, que mantêm o dobramento local em três cadeias β

anti-paralelas, e pela justaposição de quatro resíduos conservados que participam da ligação do cálcio (Figura 1.2). Essas regiões para ligação de cálcio podem estar envolvidas na interação entre proteínas. Como múltiplos módulos EGF-CB são encontradas seqüencialmente, podem ocorrer interações entre unidades contíguas, de modo que uma seqüência de módulos *in tandem* se comporte como uma única unidade morfológica e funcional. Pequenas alterações em um dos módulos poderiam, eventualmente, levar ao comprometimento de todo o conjunto (Figura 1.2) (PEREIRA et al., 1993; RAMIREZ et al., 1993).

- **Módulo semelhante à seqüência peptídica do fator de crescimento epidérmico ligante de cálcio (EGF-CB-like, no inglês).** Semelhante aos módulos EGF-CB, esse módulo entretanto apresenta dois resíduos para ligação de cálcio a menos. Encontra-se na extremidade amino-terminal da região D, sendo codificado pela região D (PEREIRA et al., 1993).
- **Módulos análogos à seqüência peptídica encontrada na proteína de ligação no fator β de transformação do crescimento (TGF- β p, no inglês).** Esses módulos possuem 8 cisteínas, sendo que três delas se dispõem seqüencialmente e podem estar envolvidas na formação de pontes de enxofre entre cadeias. São seis módulos, espalhados entre grupamentos de módulos EGF-CB, codificados pelos exons 16/17, 24, 37/38, 41/42, 50/51 e 57 (PEREIRA et al., 1993).
- **Módulo fibrilina (Fib).** É um módulo rico em cisteína (oito resíduos) cuja estrutura parece ser exclusiva da fibrilina.

A região B é também formada por vários módulos ricos em cisteína, sendo codificada pelos exons de 2 a 10 (PEREIRA et al., 1993). Abrange:

- Dois módulos ricos em cisteína de seqüência singular, codificados pelos exons 2 e 3.
- Dois módulos EGF-CB-like, formados a partir dos exons 4 e 5
- Um módulo que é uma modificação com nove cisteínas do módulo Fib, originária do exon 6
- Dois módulos EGK-CB (exons 7 e 8).
- Um módulo derivada e modificado do módulo TGF-pb (exons9/10).

A região C é formada basicamente por prolina (42%), sendo codificada pelo exon 10. A região A corresponde à extremidade amino-terminal, enquanto a região E situa-se na

extremidade carbóxi-terminal. São sintetizadas, respectivamente, a partir dos exons 1 e 64. Ao longo de toda a molécula e, principalmente, na região D, encontram-se espalhados 14 sítios potenciais para glicosilação (figura 1.1).

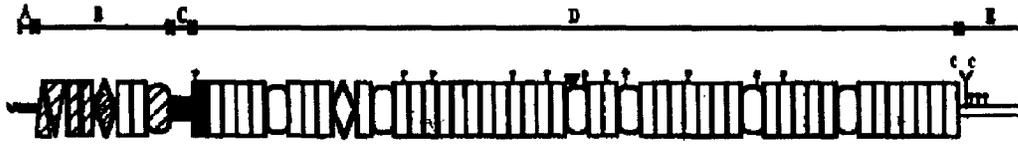


Figura 1.1. Estrutura primária proposta para a fibrilina 15 (PEREIRA et al, 1993). Barra ondulada: peptídeo sinal/ barra escura: extremidade amino-terminal/ triângulos: módulos com seqüência singular ricos em cisteína/ retângulos riscados ou hachurados: módulos EGF-CB-like/ Paralelogramo hachurado: módulo Fib modificado/ quadrado escuro: região rica em prolina/ retângulos claros: módulos EFG-CB/ ovais: módulos Tgf-bp/ pontos: locais de glicosilação/ cunha: provável sinal para ancoramento de células.

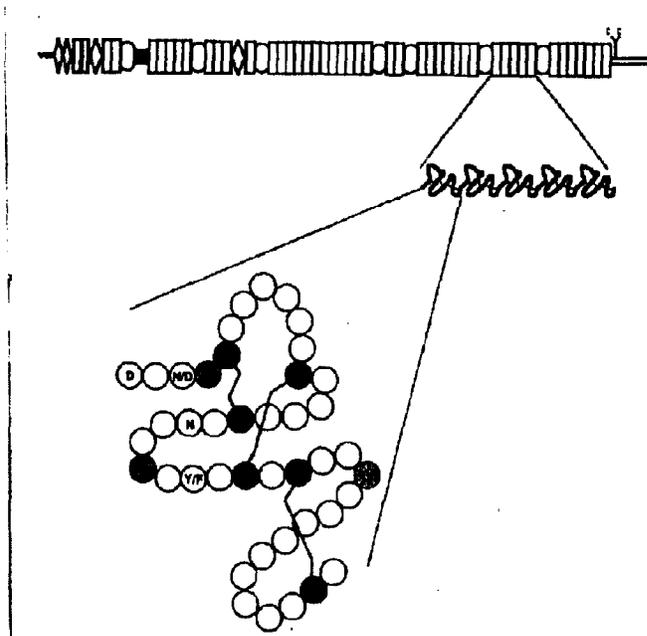


Figura 1.2. Representação esquemática da molécula de fibrilina (PEREIRA et al., 1993), exibindo, em médio aumento, a possível interação entre módulos EGF-CB sequenciais e em maior aumento a estrutura de um módulo EGF-CB. As cisteínas estão representadas por círculos escuros ligados por pontes de enxofre. Os resíduos invariáveis da fibrilina seriam os círculos acinzentados e os resíduos de ligação de cálcio, os círculos brancos com letras.

1.1.3.3 O gene FBN1:

A extensão estimada do gene FBN1 é de cerca de 110kb, ao longo dos quais se dispõem 65 exons. Seu transcrito, o mRNA da pré-fibrilina, possui 9.663 nucleotídeos (nt) . Como 134 nt na extremidade 5' e 916 nt na extremidade 3' não são traduzidos, a região codificadora para aminoácidos se estende por 8613 nucleotídeos. (PEREIRA et al., 1993). A maioria dos módulos ricos em cisteína que compõem a molécula da fibrilina (50 de 57) são codificados cada um por um único exon (PEREIRA et al., 1993).

1.1.3.4 Mutações no FBN1

As mutações descritas no FBN1 são, em sua maioria, família-específicas e de padrão muito diverso, o que reflete uma alta taxa de mutações *de novo* na SM (DIETZ, 1993B). Espalham-se ao acaso por toda extensão da molécula, sendo descritas trocas de nucleotídeos, mutações sem sentido, deslocamento do quadro de leitura e de leitura alternativa (“splicing”) (RAMIREZ et al., 1993).

Muitas das mutações descritas afetam a estrutura de um dos módulos EGF-CB, os mais comuns dentro da molécula. De uma forma geral, tais mutações alteram alguma das cisteínas responsáveis pelo dobramento da cadeia ou um dos resíduos ligantes de cálcio. Isso sugere que a integridade desses sítios é essencial para o funcionamento correto da fibrilina normal (DIETZ, 1993B). Mutantes desse tipo estão usualmente associados a fenótipos de moderados a graves.

Quanto às mutações sem sentido ou com deslocamento da matriz de leitura, o fenótipo é bastante variável. De um modo geral, mutações associadas a um alto nível de proteína mutante estariam ligadas a quadros mais graves que as que produzem proteína em pequena quantidade. Esse fato paradoxal pode ser explicado pelo mecanismo denominado dominante negativo, no qual a incorporação da fibrilina mutante à microfibrila acabaria por alterar sua estrutura como um todo, ainda que essa microfibrila possuísse grande quantidade de proteína normal. Mutações na extremidade amino-terminal da molécula não se enquadrariam nesse modelo, pois sua integridade parece ser essencial para a reunião da fibrilina em fibras (DIETZ et al., 1993B).

1.1.4 Quadro clínico:

No seu clássico trabalho de 1979, PYERITZ & MCKUSICK relacionam os sinais mais frequentes entre 50 pacientes com SM (tabela 1.1). Um extenso estudo em 98 famílias chinesas (SUN et al., 1990), encontra frequências ligeiramente diferentes, (tabela 1.1). Nesse texto, utilizaremos as apontadas por Pyeritz e McKusick, já consagradas e amplamente utilizadas em todo o mundo.

Tabela 1.1. Frequência de sinais clínicos na SM obtidos por PYERITZ & MCKUSICK (1979) e SUN et al. (1990).

	<i>Pyeritz e McKusick</i>		<i>Sun et al.</i>	
	<i>F. Absoluta</i>	<i>%</i>	<i>F. Absoluta</i>	<i>%</i>
SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO	50/50	100%	454/468	97%
Aracnodactilia	44/50	88%	350/454	77%
Dolicostenomelia	36/47	77%		
Deformidade torácica	34/50	68%	190/454	42%
Palato alto e estreito	30/50	60%		
Anomalias craniofaciais.			251/454	55%
Altura > 95%	29/50	58%	383/454	84%
Hiperextensibilidade	28/50	56%		
Deformidade coluna vertebral	22/50	44%	102/454	22,5%
Pés planos	22/50	44%	060/454	13%
Subcutâneo escasso			249/454	55%
OCULAR	35/50	70%		
<i>Ectopia lentis</i>	17/50	60%	278/320	87%
Miopia	17/50	34%	015/320	05%
Visão turva			193/320	60%
Ametropia			156/320	49%
Iridodonese			144/320	45%
Câmara anterior rasa			082/320	26%
Estenocoriase			046/320	14%
SISTEMA CARDIOVASCULAR				
Clic mesossistólico	15/50	30%		
Clic mesossistólico e sopro telessistólico	09/50	18%		
Sopro de sugestivo de insuficiência aórtica	05/50	10%	059/181	32,5%
Sopro sugestivo de insuficiência mitral	03/50	6%	015/181	08%
Ecocardiograma anormal	48/50	96%		
Dilatação de aorta ascendente	42/50	84%	145/181	80%
Prolapso mitral	29/50	58%	026/181	14%
HISTÓRIA FAMILIAL				
Positiva	40/47	85%	419/564	74%
Negativa	07/47	15%	145/564	26%
Duvidosa	03/50	6%		

1.1.4.1 Sistema musculoesquelético:

As manifestações musculoesqueléticas são, sem dúvida, as que mais chamam a atenção do profissional de saúde, levando-o a suspeitar do diagnóstico de SM.

O sinal mais freqüente na SM é a aracnodactilia (PYERITZ & MCKUSICK, 1979; MAGID et al., 1990; SUN et al., 1990), aqui entendida no seu sentido original: a presença de dedos longos e delgados, semelhantes a patas de aranha. A apreciação desse critério tem muito de subjetivo, uma vez que todos os métodos propostos para a sua aferição apresentam desvantagens (PYERITZ & MCKUSICK, 1979; MAGID et al., 1990). O índice metacarpiano (média da divisão entre comprimento e largura dos metacarpos), por exemplo, consome tempo em demasia para sua confecção e não se provou eficaz (YOUNGER et al., 1993). Os sinais do punho (WALKER & MURDOCH, 1970) (positivo quando, usando o polegar e 5o. dedo para circundar o punho do membro superior oposto, as falanges distais desses dois dedos se sobrepõem) e do polegar (STEINBERG, 1966) (positivo quando o polegar é capaz de projetar-se além da borda ulnar através da mão fechada) apresentam sobreposição à população normal (MAGID et al., 1990) e a outros quadros de lassidez articular (PYERITZ & MCKUSICK, 1979).

O segundo sinal mais importante em freqüência é a dolicostenomelia, ou presença de membros longos (PYERITZ & MCKUSICK, 1979). Esse sinal é considerado presente quando os índices segmento superior/ segmento inferior (SS/SI) e estatura/envergadura encontram-se dois desvios-padrão abaixo do normal para a idade e sexo (MCKUSICK, 1972; PYERITZ, 1990). O índice SS/SI pode chegar, no adulto com SM, a 0,85, sendo o resultado final de um padrão de crescimento que privilegia o desenvolvimento longitudinal das extremidades (MCKUSICK, 1972).

Curiosamente a alta estatura, tão apontada como um importante sinal da SM, ocorre em pouco mais da metade dos casos. Os pacientes costumam, outrossim, ser mais altos que seus irmãos não afetados e que a média da população para mesma idade, sexo e ambiente sócio-cultural (PYERITZ, 1985).

Deformidades torácicas são comuns pois, como as costelas também têm seu crescimento longitudinal acelerado, o tórax acaba por assumir um formato alongado. Esse crescimento anormal pode determinar peito carenado ou escavado, sendo mais comum esse

último (PYERITZ & MCKUSICK, 1979; SUN et al., 1990, JOSEPH et al., 1992). Além dessas duas anomalias mais comuns, não raramente surge assimetria torácica por crescimento costal assimétrico (PYERITZ, 1990). É interessante notar que todas essas deformidades podem ocorrer num mesmo indivíduo, simultânea ou seqüencialmente (PYERITZ & MCKUSICK, 1979; PYERITZ, 1990).

A fraqueza ou redundância de cápsulas articulares, tendões e fâscias é responsável por um grande número de manifestações musculoesqueléticas, a saber: escoliose, hiperextensibilidade articular, pé plano, *genu recurvatum*, luxações (principalmente de articulações submetidas a grande carga) e hérnias inguinais (MCKUSICK, 1972).

A escoliose é a anormalidade de coluna vertebral mais habitualmente encontrada na SM, podendo acometer qualquer ponto da coluna tóraco-lombar (ROBBINS et al., 1975; PYERITZ & MCKUSICK, 1979). Inicia-se logo na infância ou adolescência e tende a progredir, piorando de forma acelerada durante o estirão de crescimento da adolescência (ROBBINS et al., 1975).

É comum a ocorrência de mais de uma curva primária de escoliose, mas não há um consenso quanto à frequência desse achado. De fato, enquanto BIRCH & HERRING (1987) encontraram múltiplas curvas em dez de doze pacientes estudados, JOSEPH et al. (1992) encontraram-nas em dez de trinta e um pacientes com SM. O padrão mais comumente encontrado nos pacientes com SM é uma dupla curva primária destro-torácica/sinistro-lombar. (ROBBINS et al., 1975; PYERITZ & MCKUSICK, 1979).

Podem ocorrer ainda cifose tóraco-lombar, retificação da cifose torácica, espondilolistese e platispondilia (BIRCH & HERRING, 1987; JOSEPH et al., 1992). A retificação da cifose torácica, associada à escoliose, por vezes progride a ponto de diminuir sensivelmente o diâmetro ântero-posterior do tórax (Pyeritz e Mckusick, 1979), o que se reflete na piora da situação cardiovascular (MAGID et al., 1990).

São sinais também descritos na SM a hiperextensibilidade e/ou limitação articular, sendo mais comum a primeira. Tanto a hiperextensibilidade quanto a limitação são moderadas e principalmente distais, acometendo preferencialmente dedos, punhos, cotovelos e joelhos (PYERITZ, 1990; JOSEPH et al., 1992). Essas duas manifestações clínicas não são mutuamente excludentes, havendo a possibilidade de coexistir em um mesmo paciente (PYERITZ, 1990).

A lassidão dos ligamentos do carpo leva a pé plano, mas esse não é o único padrão de deformidade encontrado; pés tipo cavo-varo, e plano-valgo também são descritos (MCKUSICK, 1972; JOSEPH et al., 1992). As hérnias são, principalmente, inguinais, surgindo logo no início da infância e podendo recidivar após cirurgias (PYERITZ, 1990). Foram descritos ainda casos com hérnia umbilical e mesmo diafragmática (MCKUSICK, 1972).

Os ossos são delgados e osteopênicos, e o aspecto longilíneo é acentuado pela hipotrofia muscular, pelo subcutâneo escasso e pela hipotonia (MCKUSICK, 1972; MAGID et al., 1990).

Em uma significativa parcela dos pacientes, ocorre protrusão acetabular (KHULMAN et al., 1987; JOSEPH et al., 1992), na maior parte das vezes benigna, causando complicações apenas ocasionais. Todavia, em pacientes com longa sobrevida, é possível o surgimento de artrite degenerativa do quadril (PYERITZ, 1990).

Dentre os achados craniofaciais, destacam-se a dolicocefalia, a face alongada, o palato alto e a prognatia (MCKUSICK, 1972).

A combinação de hiper mobilidade, luxações e hipotonia pode levar a deformidades (como o *genu recurvatum*, por exemplo), artrite precoce (MAGID et al., 1990) e outros quadros dolorosos. De fato, as queixas ortopédicas mais comuns em pacientes com SM são edema articular e dores lombares, nos quadris e em região de metatarsos (SINCLAIR et al., 1960).

1.1.4.2 Manifestações oculares:

Segundo PYERITZ & MCKUSICK (1979) o exame oftalmológico com lâmpada de fenda é obrigatório em pacientes sob suspeita de SM. MCKUSICK (1972) recomenda ainda que esse exame seja realizado, como regra, com a pupila em total midríase. Esse cuidado é procedente, pois o sinal ocular de maior importância clínica e o mais freqüente, presente em 50 a 80% dos pacientes, é sem dúvida a *ectopia lentis* (luxação ou subluxação de cristalinos) (PYERITZ, 1990).

A luxação costuma ser precoce, bilateral e não progressiva, permanecendo estacionária durante a vida adulta. Em geral, mas não obrigatoriamente, o cristalino se desloca para cima (CROSS & JENSEN, 1973). Observando-se os ligamentos suspensórios à lâmpada de fenda,

nota-se que eles são redundantes, fracos ou mesmo estão rompidos (MCKUSICK, 1972). Apesar disso, a acomodação é preservada, pois as zônulas ciliares estão quase sempre íntegras (PYERITZ & MCKUSICK 1979). Os cristalinos podem ser pequenos e esféricos (MCKUSICK, 1972).

O diagnóstico de *ectopia lentis* é feito ainda na infância, mas alguns casos podem passar despercebidos até a terceira década (CROSS & JENSEN, 1973). Frequentemente, essa luxação se traduz pelo sinal clínico da iridodonese (flutuação da íris quando o cristalino está se acomodando) (MCKUSICK, 1972; PYERITZ, 1989B; SUN et al., 1990).

Miopia, precoce e grave (podendo chegar a 20 dioptrias), e descolamento de retina são complicações razoavelmente freqüentes, e resultam de um alongamento axial do globo ocular (ametropia). A córnea dos pacientes é achatada, o que tende a corrigir parcialmente a miopia (MCKUSICK, 1972; PYERITZ & MCKUSICK, 1979).

Embora a luxação do cristalino para a câmara anterior possa resultar em glaucoma, esse fato é raro. O glaucoma dos pacientes com SM é, na maioria da vezes, secundário à lensectomia (retirada cirúrgica do cristalino), como assinalado por CROSS & JENSEN, 1973. Esse procedimento cirúrgico também aumenta muito a ocorrência de descolamento de retina (MAUMENEE, 1981), e raramente é necessário se a luxação for detectada cedo e a diferença de refração entre os olhos corrigida, evitando-se a instalação de ambliopia (PYERITZ, 1989B; MCWILLIAMS & MAUMENEE, 1989).

Alguns pacientes apresentam opacificação de córnea, geralmente secundária ao descolamento de retina ou glaucoma (MCKUSICK, 1972). Outros sinais oftalmológicos que também podem existir na SM são escleróticas azuladas, irite, pupilas pequenas e resposta midriática pequena por hipoplasia de músculos dilatadores (SINCLAIR et al., 1960). Uma manifestação menos comum é a cararata pré-senil (PYERITZ, 1989B).

Apesar da luxação de cristalino, a acuidade visual é mantida na maioria dos pacientes com SM (CROSS & JENSEN, 1973). Quando ocorre perda de acuidade visual, essa é decorrente de uma associação de fatores, dentre os quais figuram, além da *ectopia lentis*, a alta miopia, o descolamento de retina e as alterações na espessura da córnea (PYERITZ, 1990).

1.1.4.3 Sistema cardiovascular:

O acometimento cardiovascular é, certamente, o principal responsável pela diminuição da expectativa de vida na SM. Na verdade, MURDOCH et al. (1972) determinaram que 90% dos óbitos na SM ocorrem em consequência desse acometimento.

A principal alteração cardiovascular, tanto em frequência (84%) quanto em gravidade clínica, é a dilatação da aorta ascendente. Embora esse alargamento possa atingir também outros setores da aorta, é raro que isso aconteça (PYERITZ, 1990).

A dilatação da raiz da aorta é progressiva e, na maior parte dos casos, de início precoce (MCKUSICK, 1972). A evolução clínica pode culminar em quadros de dilatação ânulo-aórtica (ectasia ânulo-aórtica), de insuficiência aórtica ou de aneurisma dissecante (MARSALESE et al., 1989). Estima-se que complicações relacionadas à dilatação da aorta ascendente sejam responsáveis por cerca de 70% dos óbitos na SM (MURDOCH et al., 1972).

Outro sinal importante (presente também em cerca de 80% dos casos) é o prolapso de válvula mitral. Seu início é precoce, podendo ocorrer desde a infância (SISK et al., 1983), não sendo incomum a evolução para insuficiência mitral. De fato, ocorre disfunção mitral progressiva em cerca de 50% dos pacientes, sendo que 12% já terão acometimento mitral grave na terceira década de vida (PYERITZ & WAPPEL, 1983). Ainda na infância, a insuficiência mitral é a responsável pela maior parte da morbidade nos pacientes que exibem sintomas cardiológicos precoces (SISK et al., 1983).

O diagnóstico das anomalias cardiovasculares na SM depende diretamente do tipo de propedêutica empregada (MARSALESE et al., 1989). Ao exame físico, apenas 60% dos pacientes apresenta alguma evidência auscultatória de envolvimento aórtico ou mitral (BROWN et al., 1975; PYERITZ & MCKUSICK, 1979). A radiografia (RX) simples de tórax é pouco sensível e, devido à somação de imagens à silhueta cardíaca, só revela o alargamento de aorta ascendente quando esse já se encontra em estado avançado de evolução (PYERITZ & MCKUSICK, 1979; SUN et al., 1990; CHILD et al., 1989). O eletrocardiograma mostra apenas alterações inespecíficas, decorrentes de insuficiência valvular, e também apenas quando em fase adiantada da evolução clínica (PYERITZ & MCKUSICK, 1979).

O exame de escolha é o ecocardiograma, que permite detectar, na maioria dos pacientes, um aumento do diâmetro da raiz aórtica (SISK et al., 1983; CHILD et al., 1989).

PYERITZ & WAPPEL (1983) chegaram a citar esse sinal em 95% dos pacientes estudados, mas o número de maior consenso na literatura situa-se em torno de 80% (PYERITZ, 1990) . Também em cerca de 80% dos casos é detectado prolapso pansistólico do folheto posterior da válvula mitral, enquanto que a ausculta sugestiva desse achado só é encontrada em 50% dos pacientes (PYERITZ & WAPPEL, 1983).

Pelo exposto, o exame ecocardiográfico deve ser realizado tão logo se suspeite do diagnóstico de SM, independente da idade do paciente (PYERITZ 1989B).

1.1.4.4 Outros sistemas orgânicos:

Pulmões:

Além de doença pulmonar restritiva (frequência não descrita), presente em pacientes com deformidade tóraco-espinal grave (PYERITZ & MCKUSICK, 1979), alguns pacientes com SM apresentam distúrbios de outra natureza, como pneumotórax espontâneo (5%) (HALL et al., 1984) e enfizema bolhoso (BOLANDE & TUCKER, 1964).

Pele:

O acometimento cutâneo reflete-se em estrias em cerca de um quarto dos pacientes, mais comumente na região peitoral, escapular ou nas nádegas. Embora haja um leve aumento na elasticidade na pele, não há fragilidade cutâneo-capilar semelhante à descrita na síndrome de Ehlers-Danlos. (MCKUSICK, 1972; PYERITZ, 1990).

Sistema Nervoso:

Dentre os achados em sistema nervoso central, um chama a atenção por sua frequência e especificidade, a ectasia caudal de duramáter. Visível em 65% dos pacientes à tomografia computadorizada axial, essa alteração é usualmente assintomática. (PYERITZ et al., 1988) Todavia, alguns pacientes podem desenvolver dor lombar, dor tipo radicular ou, ainda, fraqueza de membros inferiores. Meningoceles intrapélvicas podem, eventualmente, motivar investigação clínica por massa pélvica (PYERITZ, 1989B).

Embora a inteligência e o desenvolvimento neuropsicomotor de pacientes com SM sejam referidos pela maioria dos autores como normais, HOFFMANN et al. (1988), em um estudo realizado com 30 escolares portadores de SM, constataram, em 40% deles, algum tipo de deficiência neuropsicológica. Essas deficiências incluíam dificuldade de aprendizado (13%), alteração de atenção com ou sem hiperatividade (17%), atraso na maturação neurológica (10%) e discrepância entre o QI verbal e o de desempenho (30%). Esse último achado, segundo os autores, refletiria uma dificuldade de coordenação motora devida à lassidão articular.

1.1.5 Diagnóstico:

Como em todas as síndromes de diagnóstico predominantemente clínico e com marcante variabilidade de sinais, é grande a descrição de casos atípicos e de doenças com manifestações ditas “marfanóides”, ocasionando freqüentemente dificuldades diagnósticas (VILJOEN & BEIGHTON, 1990).

O diagnóstico molecular permanece restrito a uns poucos centros de referência. Além disso, o quadro formado pela análise molecular de pacientes com SM tem sido frustrante. As 14 mutações no gene da SM descritas até o início de 1994 são todas específicas da família estudada (PEREIRA et al., 1994). Esse dado, aliado ao fato de que o gene da fibrilina possui 110 Kb, com 65 exons e um transcrito de mais de 6 Kb (PEREIRA et al., 1993), limita a utilidade da análise direta de mutações no diagnóstico. É, portanto, extremamente importante que o médico tenha a seu dispor exames subsidiários de realização rápida, de baixo custo e sensíveis que permitam maior precisão no diagnóstico clínico.

Na prática médica diária, o diagnóstico da SM é feito em bases puramente clínicas. Devem ser utilizados, para tanto, os critérios promulgados pela III Conferência Internacional de Doenças Hereditárias do Tecido Conjuntivo, realizada em 1986 (BEIGHTON et al., 1988, Tabela 1.2), e que nada mais são que uma modificação dos critérios inicialmente propostos por PYERITZ & MCKUSICK (1979).

Ao grupo dos sinais citados como principais na tabela 1.2, PYERITZ (1990) acrescenta ainda a cifoescoliose severa e a deformidade torácica anterior extensa. A distinção entre sinais

principais e secundários é baseada em sua especificidade. Os sinais secundários seriam mais facilmente encontrados ao acaso na população (PYERITZ & MCKUSICK, 1979).

Tabela 1.2. Critérios diagnósticos para SM adotados na III Conferência Internacional de Doenças do Tecido Conjuntivo, traduzido de BEIGHTON et al, 1988.

Manifestações diagnósticas (Listadas em ordem decrescente de especificidade, aproximadamente. As manifestações principais são indicadas por um asterisco):

Esqueleto:

deformidade torácica, especialmente peito carenado/escavado
 dolicoxenomia não secundária a escoliose
 aracnodactilia
 deformidade de coluna vertebral
 escoliose
 lordose torácica ou redução da cifose torácica
 alta estatura, principalmente se comparada a parentes em 1o. grau
 palato alto e estreito com acavalgamento dentário
 protrusão acetabular
 mobilidade articular anormal
 contraturas congênicas em flexão
 hiper mobilidade

Ocular

luxação de cristalinos*
 Córnea achatada
 globo alongado
 descolamento de retina
 miopia

Cardiovascular

dilatação de aorta ascendente*
 dissecção aórtica*
 insuficiência aórtica
 insuficiência mitral secundária a prolapso mitral
 calcificação de anel aórtico
 prolapso de válvula mitral
 aneurisma de aorta abdominal
 arritmia
 endocardite

Pulmonar

pneumotórax espontâneo
 enfizema bolhoso

Pele

estrias
 hérnia inguinal
 outras hérnias (diafragmática, umbilical, incisional)

SNC

ectasia de duramáter*
 meningocele lombossacra
 cisterna magna dilatada
 dificuldade de aprendizado
 hiperatividade com ou sem déficit de atenção

Genética:

Herança autossômica dominante.
 25 a 30% de casos esporádicos. Efeito de idade paterna

Requerimentos para diagnóstico:

Na ausência de um parente em 1º grau inequivocamente afetado:
 Envolvimento do esqueleto e de pelo menos outros 2 sistemas: pelo menos uma manifestação principal.
 Na presença de um parente em 1º grau inequivocamente afetado:
 Envolvimento de pelo menos 2 sistemas: pelo menos uma manifestação principal, mas isso dependerá do fenótipo familiar.
 Análise da urina em ausência de complementação com piridoxina descartando homocistinúria

Condições mais frequentemente consideradas no diagnóstico diferencial:

Homocistinúria
 Síndrome do prolapso de válvula mitral familiar ou isolado
 Ectasia ânulo-aórtica familiar (doença de Erdheim)
 Aracnodactilia contratural congênita
 Síndrome de Stickler

Apesar de constituírem-se na melhor ferramenta diagnóstica disponível para o clínico, esses critérios não devem ser encarados de forma dogmática. Muitas das manifestações clínicas podem estar ausentes simplesmente porque ainda não se manifestaram (o caráter evolutivo da doença não deve ser esquecido). Se os critérios de BEIGHTON et al. (1988) forem aplicados de forma rigorosa, pacientes nessa situação podem não receber a assistência adequada. Por outro lado, pacientes que não preenchem completamente esses critérios tendem a ser rotulados como "provavelmente Marfan" ou como "formas frustradas", causando grande confusão na literatura médica.

O diagnóstico da SM é, essencialmente, multidisciplinar, embora deva ser coordenado por um médico generalista com sólidos conhecimentos sobre a doença. Deve ser realizado, em todo o paciente sob suspeita, os seguintes exames que, aliados à história familiar, permitem confirmar ou excluir o diagnóstico em 90% dos casos, segundo PYERITZ & MCKUSICK (1979): antropometria completa, exame oftalmológico acurado com lâmpada de fenda, RX de tórax (para visualização de coluna e esterno) e ecocardiograma

A essa lista seria interessante acrescentar a tomografia computadorizada axial de coluna lombossacra, devido à alta especificidade do achado de ectasia dural (PYERITZ et al., 1988).

São vários os diagnósticos diferenciais que devem ser considerados com relação à SM. Além dos diferenciais mais comuns, já clássicos e amplamente citados em livros-texto e artigos de revisão (Quadro 1.1 - anexo), há uma enorme variedade de quadros marfanóides descritos em artigos isolados e compilados em bancos de dados computadorizados. A dificuldade diagnóstica em relação à SM pode ser ilustrada pelo artigo de VILJOEN & BEIGHTON (1990). Esses pesquisadores reavaliaram, aplicando rigorosamente os critérios de BEIGHTON et al. (1988), 66 pacientes anteriormente diagnosticados como portadores de SM. À reavaliação, o diagnóstico só pode ser confirmado em 33 deles, enquanto que 17 pacientes possuíam apenas alta estatura e/ou hábito corporal muito longilíneo e 16 tinham manifestações que sugeriam outra doença que não SM. Dentre os pacientes marfanóides, a dificuldade diagnóstica também foi grande e nenhum deles teve seu diagnóstico definido.

SINAIS NÃO MARFANÓIDES Refers.

SINAIS MARFANÓIDES

Quadro 1.1: principais quadros marfanóides

	Esqueleto	Cardiovascular	Ocular	Refers.
DOENÇA Homocistinúria	Hábito marfanóide: alta estatura, magreza, dolicostenomelia, aracnodactilia, peito escavado ou carenado, cifoescoliose, contratura articular, pés planos.	Ausentes.	<i>Ectopia lentis</i> , iridodonesse, miopia.	Retardamento mental, convulsões, eventos trombembólicos, limitações articulares, pés cavos, metáfises e epífises alargadas, <i>genu valgum</i> , osteoporose marcante.
Aracnodactilia contratural congênita	Alta estatura, aracnodactilia, peito escavado ou carenado, cifoescoliose, osteopenia, palato alto.	Prolapso e insuficiência mitral (ocasionais).	Miopia, ceratocono.	Múltiplas contraturas congênicas (inc. camptodactilia), polegares aduzidos, orelhas dismórficas, micrognato.
Sd. Ehlers-Danlos (em especial tipo VI)	Magreza, biotipo delgado, aracnodactilia, escoliose.	Prolapso mitral, tricúspide, aneurisma aórtico (mais no tipo IV).	Descolamento de retina, miopia, ceratocono.	Extrema hipermobibilidade, luxações, pele frouxa, frágil e aveludada, hematomas, rotura de globos oculares.
Sd. do prolapso da válvula mitral familiar	Deformidade torácica: peito escavado ou retificação de cifose torácica.	Prolapso mitral, defeitos do septo atrial.	Ausentes.	Ausentes.
Síndrome de Klinefelter	Alta estatura, dolicostenomelia.	Ausentes.	Ausentes.	Hipogonadismo hipogonadotrófico, microrquidia, ginecomastia.
Homem 46,XXY	Alta estatura, dolicostenomelia, deformidade torácica, palato alto.	Ausentes.	Ausentes.	Distúrbio de comportamento,

Síndrome de Stickler	Hábito marfanóide: alta estatura, dolicostenomelia, peito carenado, hipertextensibilidade, hipotomia e hipotrofia muscular.	Prolapso mitral.	Alta miopia, descolamento de retina.	Fissura de palato, hipoacusia, artropatia, displasia espondiloclipifisária.	6
Múltiplas neoplasias endócrinas	Magreza, hipotrofia muscular, peito escavado, lassidez articular.	Ausentes.	Ausentes.	Múltiplas neuromas e neoplasias endócrinas.	7
Síndrome de RDNPM com face peculiar e hábito Marfanóide	Alta estatura, magreza, dolicostenomelia, hipotrofia muscular, peito escavado, aracnodactilia.	Ausentes.	Ausentes.	Retardamento mental, atrofia cerebral, face característica com sinofre, hipertelorismo, nariz largo com columela bifida e boca pequena.	10
R.M. ligado ao X com hábito marfanóide	Hábito marfanóide, alta estatura, magreza, face longa e estreita, palato alto.	Ausentes.	Ausentes.	Retardamento mental, convulsões, macrocefalia, mandíbula estreita, defeito no septo atrial.	9
Síndrome de Schprintzen-Goldberg	Aracnodactilia.	Prolapso mitral.	Ausentes.	Craniossinostose, retardamento mental, proptose, micrognatia.	3
Síndrome marfanóide com craniossinostose de Furlong	Hábito marfanóide, magreza, palato ogival, peito carenado, escoliose, pés planos.	Ectasia e dissecação aórtica, prolapso mitral.	Miopia.	Craniossinostose, ptose palpebral, proptose ocular, assimetria facial, camptodactilia.	8
Hidrocefalia com hábito marfanóide	Alta estatura, magreza, membros e dedos longos e finos, cifose tóraco-lombar	Prolapso mitral.	-	Hidrocefalia, hipermobibilidade acentuada, pele frouxa.	11

1. GORLIN et al, 1990 2. VICTORICA, 1990 3. SHPRINTZEN & GOLDBERG, 1990 4. HALL, 1990 5. ARROYO et al., 1985 6. TEMPLE, 1989

7. FRYNYS & CHRZANOWSKA, 1988 8. FURLONG & KURCZINSKI, 1987 9. FRYNYS & BUTIENS, 1987 10. FRAGOSO & CANTU, 1984 11. DAISH et al., 1989

1.1.6 Prognóstico e seguimento:

1.1.6.1 Sobrevida e causas de óbito:

A sobrevida dos pacientes com SM está intimamente ligada à gravidade e natureza de suas manifestações cardiológicas. Segundo MURDOCH et al. (1972), 93% das mortes ocorrem pelo comprometimento cardiovascular. Dentro desses 93%, cerca de 73 % falecem em consequência da dilatação aórtica e suas complicações. A idade de ocorrência do óbito fica, segundo esses autores, em torno dos 32 a 35 anos. Foram associados a um pior prognóstico a longo prazo a presença de cardiomegalia ao RX de tórax ou a ausculta de sopro diastólico à primeira consulta, independente da idade (MARSALESE et al., 1989).

Na amostra de MARSELESE et al. (1989), as causas cardiovasculares determinaram 84% dos óbitos, sendo quase metade deles (48%) por dissecação ou ruptura aórtica. Outras causas diretamente ligadas ao sistema cardiovascular foram infarto agudo do miocárdio (10%), casos definidos como “morte súbita” ou “ataque cardíaco” (13%) e insuficiência cardíaca congestiva (13%) — essa última provavelmente secundária a insuficiência aórtica ou mitral. Outras causas que não cardiovasculares levaram ao óbito em 16% dos casos (câncer de pulmão, insuficiência renal, acidente automobilístico, traumatismo crânio-encefálico e causa desconhecida).

O trabalho de MARSALESE et al. (1989) teve ainda o mérito de comparar a taxa de sobrevida a curto prazo de pacientes operados e não operados da dilatação aórtica. Não houve diferença significativa entre os dois grupos na taxa de sobrevida de 5 anos (88 e 83%, respectivamente). Os autores encontraram uma taxa de sobrevida de 20 anos em 61% dos pacientes não operados mas, uma vez que o tempo de seguimento ainda era curto no grupo cirúrgico (cerca de 5 anos), não foi possível comparar os grupos.

1.1.6.2 Seguimento:

Sendo a SM uma doença progressiva e, muitas vezes, silente quanto a seu principal fator de morbidade e mortalidade (o acometimento cardiovascular), é de extrema importância o diagnóstico e o acompanhamento clínico precoce.

É essencial, ao nos depararmos com um paciente com SM, determinar qual é o grau de comprometimento à época do diagnóstico, antecipar as complicações que eventualmente surgirão e adotar profilaxias específicas para esses problemas (PYERITZ, 1990).

O seguimento clínico, assim como o diagnóstico, deve ser multidisciplinar, mas sempre sob a supervisão de um médico familiarizado com a doença, que irá coordenar a necessidade e periodicidade das avaliações por outros especialistas (PYERITZ & MCKUSICK, 1979). Por outro lado, todos os profissionais de saúde envolvidos devem atuar como uma fonte de informação e educação para o paciente e para a comunidade (PYERITZ & FRANCKE, 1993).

Sistema cardiovascular:

Pelo exposto poucos parágrafos acima, fica patente que uma das pedras angulares do acompanhamento clínico dos pacientes com SM é o cuidadoso seguimento cardiológico.

A frequência com que esse acompanhamento se dará vai depender diretamente da gravidade do quadro. Portadores de prolapso mitral e de dilatações mínimas de aorta ascendente podem ter avaliação clínica e ecocardiográfica uma vez ao ano (PYERITZ, 1990). Se o diâmetro da raiz aórtica, corrigido para a superfície corporal, exceder o limite superior em 50%, o acompanhamento clínico e ecográfico deverá ser realizado de seis em seis meses (PYERITZ & MCKUSICK, 1979). Caso esse diâmetro atinja 50 mm ou mais, é recomendável o seguimento quadrimestral (CHILD et al., 1989). A partir de 55 a 60 mm de diâmetro aórtico, está indicada a cirurgia profilática com enxerto composto de válvula aórtica e aorta ascendente (CHILD et al., 1989; SHORES et al., 1994).

A base para esse seguimento se apoia em três fatos (PYERITZ & MCKUSICK, 1979) :

1. a dilatação da aorta ascendente progride lentamente durante anos;
2. as maiores complicações ocorrem quando o diâmetro da aorta ascendente supera os 60 mm;
3. em aortas com mais de 60 mm, o risco de óbito é alto, contra um risco cirúrgico de apenas 5% (CHILD et al., 1989).

Além da cirurgia profilática, deve-se cogitar o tratamento operatório em emergências por ruptura e dissecção aórtica e por falência de ventrículo esquerdo, em casos com insuficiência valvular grave que apresentem sinais incipientes de falência do

ventrículo esquerdo e na insuficiência mitral grave (PYERITZ, 1990). Parte dessa urgência em intervir em pacientes com insuficiência cardíaca vem do fato que o uso de digitálicos tem efeito inotrópico positivo sobre o coração, o que aumenta a tensão na porção ascendente da aorta e pode agravar a dilatação (PYERITZ & MCKUSICK, 1979).

Comprovou-se recentemente que o uso de β -bloqueadores, como o propranolol, pode trazer benefícios a portadores de alargamento aórtico de leve a moderado. SHORES et al. (1994) estudaram um grupo de 70 pacientes com SM, 38 tratados com propranolol e 32 sem tratamento. Com o uso de propranolol, houve diminuição na taxa de aumento da aorta. Além disso, apenas quatro dos pacientes tratados atingiram pontos críticos de história clínica (insuficiência aórtica, dissecção aórtica, cirurgia, insuficiência cardíaca e morte), enquanto que nos controles nove pacientes chegaram a esse estado. Houve ainda o benefício adicional da melhora das arritmias motivadas pelo prolapso mitral. A dose inicial utilizada foi de 10 mg de propranolol, quatro vezes ao dia, corrigida caso a caso, até que se atingisse uma frequência cardíaca de 100 bpm em exercício.

A susceptibilidade para ruptura ou dissecção de aorta determinada por traumas mínimos em pessoas com SM não deve ser negligenciada. São contra-indicados esportes de contato e exercícios isométricos ou extenuantes (PYERITZ, 1990).

Devido ao aumento no risco para endocardite, deve-se realizar profilaxia antimicrobiana em manipulações dentárias e de trato gênito-urinário (PYERITZ, 1990).

Cuidado especial deve ser dispensado às gestantes com SM, nas quais a elevação do débito cardíaco leva a um aumento de tensão nas paredes da aorta (PYERITZ, 1990). Tais gestantes devem ser tratadas como de alto risco, e o parto deve ser planejado de modo a diminuir o estresse cardiovascular.

Sistema musculoesquelético:

O caráter deformante e limitante da escoliose pode tornar-se um problema em alguns casos. Devido a isso, crianças com qualquer anomalia espinhal e adultos com escoliose progressiva devem ser avaliados por ortopedista, semestralmente (PYERITZ, 1990). Escolioses com curvas progressivas de 20° a 40° devem ser tratadas apenas por aparelhos, enquanto as curvas maiores que 40°, principalmente se associadas com cifose ou lordose, são indicativas de cirurgia de fusão vertebral (JOSEPH et al., 1992).

Uma abordagem alternativa do problema é a indução de puberdade precoce em meninas com SM. Como a tendência da escoliose é piorar de forma acelerada no estirão de crescimento da puberdade, essa fase é abreviada, com a vantagem adicional de se obter uma estatura final mais baixa que a de outros pacientes com SM (PYERITZ, 1990).

As deformidades torácicas só devem ser operadas em caso de comprometimento cardiopulmonar, e a cirurgia deve, se possível, esperar a conclusão do estirão de crescimento da puberdade (ARN et al., 1989). Cuidado especial deve ser dispensado também aos quadris, pés e às luxações que podem ocorrer (JOSEPH et al., 1992).

Olhos:

Apesar da subluxação dos cristalinos raramente progredir, é recomendável acompanhamento oftalmológico anual, no mínimo. Ênfase deve ser dada à ambliopia, ao grau de luxação dos cristalinos, à presença de anomalias de câmara anterior e à pesquisa de descolamento de retina (PYERITZ, 1990).

A miopia pode aumentar muito durante o período de crescimento, mas o principal problema consiste na anisometropia (acuidade visual diferente em cada olho). É comum que ela não seja detectada até a idade escolar, o que pode resultar em ambliopia (PYERITZ & MCKUSICK, 1979). O exame oftalmológico deve ser realizado, portanto, o mais cedo possível.

A lensectomia só deve ser indicada quando é impossível corrigir a acuidade visual pelo uso de lentes, quando há luxação do cristalino para a câmara anterior ou há presença de diplopia, catarata ou descolamento de retina (MAUMENEE, 1981; SUN et al., 1990).

1.2 O PADRÃO DE PERFIL METACARPOFALANGEANO:

Com 19 ossos tubulares e 11 ossos irregulares, o esqueleto da mão é uma vasta fonte de informação, em especial para o geneticista clínico. Dados radiológicos como a hipoplasia da falange média do 5º dedo na síndrome de Down, o encurtamento de metacarpianos nas síndromes de Turner e do pseudohipoparatiroidismo, a acro-osteólise na síndrome de Hajdu-

Chenney (GORLIN et al., 1990), bem como a determinação da idade óssea, são apenas alguns exemplos de sua utilidade na prática clínica.

Quando se trata de extrair do esqueleto da mão dados mais sutis, relacionando largura e/ou comprimento de vários ossos, essa fonte de informações passa a ser pouco explorada. Os métodos descritos, como o sinal metacarpiano na síndrome de Turner (ARCHIBALD et al., 1959) e o índice metacarpiano na SM (PARISH, 1967 - ver tópico 1.4.1.1) baseiam-se na medida de poucos ossos, desprezando as milhares de combinações que o esqueleto da mão como um todo pode oferecer.

Nessa linha de raciocínio, POZNANSKI et al. (1972) propuseram um método para comparação gráfica entre os comprimentos dos 19 ossos longos das mãos, denominado Padrão de Perfil Metacarpofalangeano (PPMF).

1.2.1 Obtenção do PPMF pela técnica dos escores Z:

Na técnica original descrita por POZNANSKI et al. (1972), os ossos longos da mão são medidos em seu comprimento máximo (exceção feita ao pequeno processo na epífise proximal do 3º metacarpiano). As epífises dos ossos, quando presentes, são incluídas.

Determina-se a seguir quanto cada um desses ossos se distancia dos valores médios de referência para a idade e sexo do paciente (GARN et al., 1972; GEFFERTH, 1972; POZNANSKI, 1974). Essa dispersão em torno da média é dada em unidades de desvio-padrão ou escores Z segundo a fórmula:

$$Z_{i,s,o} = [(X_o - M_{i,s,o}) / S_{i,s,o}]$$

Onde:

X = medida do osso em mm.

M = média das medidas normais para o mesmo osso, na mesma idade e sexo (GARN et al., 1972; GEFFERTH, 1972; POZNANSKI, 1974).

S = desvio-padrão das medidas normais para o mesmo osso, na mesma idade e sexo (GARN et al., 1972; GEFFERTH, 1972; POZNANSKI, 1974).

i,s,o = variável expressa para a idade(i), sexo(s) e osso(o)

Os valores obtidos para cada osso são expressos num gráfico, onde o número de escores Z ocupa a ordenada e a identificação do osso correspondente a abcissa (Gráfico 1.1). O gráfico de exemplo abaixo ajudará numa melhor visualização:

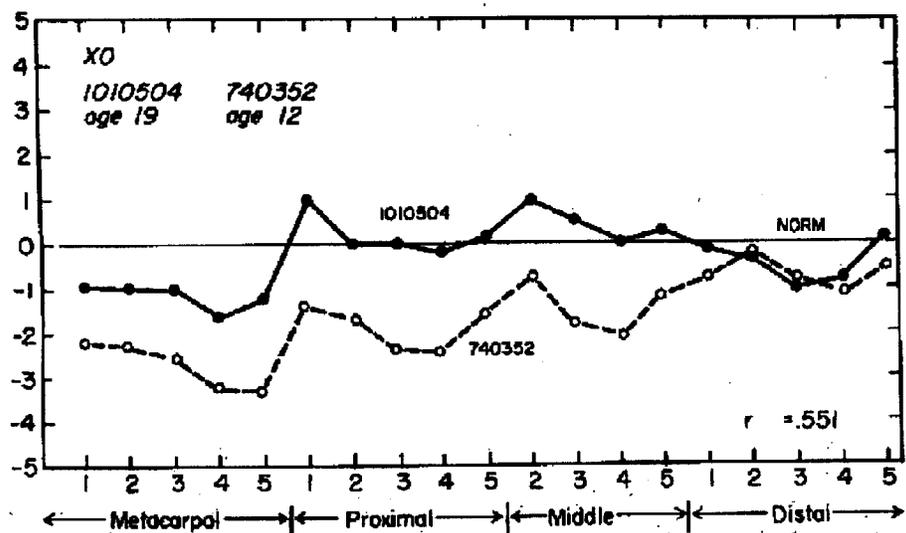


Gráfico 1.3: Exemplo de representação do PPMF, original de POZNANSKI et al., 1972, Duas pacientes com síndrome de Turner. O encurtamento do 4º metacarpiano e o relativo alongamento da falange proximal do 1º dedo e da falange média do 2º são facilmente perceptíveis.

Essa técnica torna possível visualizar alterações individuais, em segmentos, raios, ou ainda na proporção entre os ossos do esqueleto da mão. Em algumas síndromes, os gráficos de PPMF assumem conformações bem típicas, embora não patognomônicas, e podem ajudar bastante no diagnóstico.

A apresentação gráfica torna fácil a confrontação entre dados de pacientes. Na maioria dos casos, a simples comparação visual entre dois PPMF basta para definir uma similaridade significativa (essa similaridade deve ser avaliada em relação ao formato das curvas obtidas, e não em relação ao valor absoluto em escores Z). Em casos de dúvida, pode-se estimar numericamente essa similaridade entre as curvas pela utilização de correlação (r de Pearson), sendo considerado o valor crítico de r , a um nível de confiança de 5%, de +0,46 (POZNANSKI et al., 1972). Programas de computador podem ser utilizados para a automação dos cálculos necessários à obtenção do PPMF (HOSENFELD et al., 1991).

Por ser automaticamente corrigido para idade e sexo, o PPMF ou se mantém inalterado ou se altera muito pouco com a idade. Em pessoas normais, bem como em síndromes que não afetem a simetria corporal, os PPMF das mãos D e E tendem a ser semelhantes. Em uma mesma família, a semelhança entre os PPMF tende a aumentar com o número de genes em comum. Além disso, pequenos erros de medida ou de posicionamento radiográfico influenciam pouco o formato da curva obtida. (POZNANSKI et al., 1972).

1.2.2 Obtenção do PPMF pela técnica dos Escores Q:

Em 1991, DIJKSTRA & VENEMA colocaram alguns pontos que, na sua opinião levavam a imprecisão quando utilizada a técnica convencional de obtenção do PPMF (POZNANSKI et al., 1972). A saber:

1. Para efeito de cálculo do escore Z a idade é arredondada para a idade inteira mais próxima, o que poderia levar a erro principalmente nos primeiros anos de vida.
2. Como os valores de desvio padrão podem ter grande dispersão devido a erro de amostragem, sua inclusão no denominador do cálculo seria contra-indicada.
3. Os padrões disponíveis para as idades de 0 a 2 anos (GEFFERTH, 1972) foram obtidos de uma amostra pequena.
4. A grande variação na idade de aparecimento das epífises, que normalmente são computadas quando presentes.

Pelos motivos expostos acima, DIJKSTRA & VENEMA (1991) propuseram uma modificação na técnica original de POZNANSKI et al., (1972), que denominaram método dos escores Q.

Por esse método, o valor a ser expresso no gráfico de PPMF, contra cada um dos 19 ossos longos da mão, seria obtido pela fórmula:

$$Q_{i,s,o} = \text{Log}_{10} (X_o / R_{i,s,o})$$

Onde (X) seria a medida de cada osso em mm e (R) o valor de referência para o osso (o) numa dada idade (i) e sexo (s). Esse valor de referência é calculado exclusivamente a partir dos valores médios, eliminando o fator de erro da dispersão do desvio padrão. O cálculo para sua obtenção baseia-se no produto entre a somatória do comprimento de todos os ossos da

mão para a idade decimal e sexo e o comprimento relativo (CR) do osso em questão, também para a idade decimal e sexo.

$$R_{i,s,o} = \text{Sum}_{i,s} \cdot \text{CR}_{i,s,o}$$

O valor do somatório e do comprimento relativo vão depender da inclusão, ou não, das epífises nas medidas. Para 0 a 7 anos, sem inclusão de epífises, as fórmulas de cálculo e os valores finais podem ser encontrados em DIJKSTRA & VENEMA (1991).

Já para idades de 3 anos até adultos, com epífises, as fórmulas de cálculo e tabelas de variáveis podem ser consultadas em DIJKSTRA & VENEMA, 1992. Nesse último caso, foi necessário uso de fórmulas diferentes para somatório de homens e mulheres.

Segundo DIJKSTRA & VENEMA (1991), a utilização da técnica proposta por eles traria as vantagens de eliminar os erros introduzidos pela dispersão do desvio-padrão, pelo arredondamento de idade e pelo pequeno tamanho da amostra de referência de 0 a 2 anos; traria ainda algumas vantagens adicionais, como a atenuação da curva de PPMF em pacientes normais, a possibilidade de dissociação entre os estudos de formato de curva (que podem ser realizados a partir do comprimento relativo) e de tamanho (analisável a partir do somatório dos ossos das mãos), além da facilidade de uso em programas de computador.

Entretanto, dada a relativa complexidade nos cálculos e o gasto de tempo envolvido para a obtenção do PPMF em escores Q, esse tem sido pouco utilizado.

1.2.3 Aplicações Clínicas:

O PPMF é uma técnica de auxílio diagnóstico simples, de baixo custo e que apresenta, em alguns casos, surpreendente sensibilidade e especificidade. Em cerca de 30 minutos, pode-se obter informações valiosas para o diagnóstico de várias doenças genéticas. Presta-se, em especial, ao estudo de síndromes cujo diagnóstico é feito em bases predominantemente clínicas. São candidatas à análise do PPMF, doenças que afetem especificamente dedos e mãos, ou que tenham repercussões sobre o crescimento e maturação ósseos (POZNANSKI et al., 1972).

PPMFs de utilidade clínica foram obtidos em várias síndromes que afetam o crescimento ou desenvolvimento ósseo, como nas síndromes de Down e Turner (POZNANSKI et

al., 1972) e de Prader-Willi (CERNACH et al., 1988). Na síndrome do gigantismo cerebral estudos de PPMF permitiram a elaboração de fórmulas discriminantes tanto entre indivíduos normais e portadores da doença, quanto entre afetados pela síndrome do gigantismo cerebral e outras macrossomias (BUTLER et al., 1985; MORETTI-FERREIRA, 1995). Na displasia mesomélica tipo Robinow, com uma amostra de 15 pacientes contra 41 controles, se encontrou uma função discriminante de 6 variáveis que permitiu o diagnóstico positivo em 98% dos casos (BUTLER et al, 1987A). Também o diagnóstico precoce da acondroplasia pode ser realizado pelo estudo de PPMF (INGERMARSSON & FENGER, 1988).

Já dentre as síndromes com alterações específicas das mãos, o PPMF se mostrou útil na síndrome de Cornelia de Lange (HALAL & PREUS, 1979), na displasia diastrófica (BUTLER et al., 1987B), na síndrome dos polegares alargados de Rubinstein-Taybi (HENNEKAM et al., 1990), onde foram estudados 40 pacientes e definidos dois PPMF distintos, dependentes da configuração do polegar ou idade do paciente, e na acrodisostose (BUTLER et al., 1988B). Esse último caso é particularmente ilustrativo de uma outra peculiaridade do PPMF, já que o estudo foi conduzido quase exclusivamente com radiografias publicadas na literatura.

Tendo em vista sua utilidade e praticidade como ferramenta diagnóstica, o PPMF é pouco explorado em genética clínica. Vale mencionar como exemplo o estudo sobre a síndrome do sítio frágil do cromossomo X (BUTLER et al., 1988A), no qual, dentre afetados e normais, a determinação do PPMF permitiu o diagnóstico correto em 88% dos casos. Apesar de possuir tal sensibilidade, o PPMF raramente é citado na literatura correlata.

1.1.4 O PPMF na síndrome de Marfan:

A SM, como já foi exposto, determina alterações no padrão geral de crescimento do corpo, privilegiando o crescimento longitudinal das extremidades. Esse padrão reflete-se, nas mãos, no sinal clínico aracnodactilia, de definição extremamente subjetiva (PYERITZ, 1990).

A avaliação objetiva do esqueleto das mãos, pelo PPMF, poderia virtualmente ser útil como coadjuvante no diagnóstico da SM. Até a elaboração do projeto original desta tese, no início de 1993, não havia qualquer referência nesse sentido na literatura especializada.

Todavia, em 1994, DIJKSTRA et al. publicaram trabalho no qual foi estudado o PPMF de 22 pacientes com síndrome de Sotos (SS) e 12 com SM, utilizando a técnica de escores Q.

A amostra de pacientes com SM compreendia 12 pacientes holandeses, dos quais foram obtidas 14 radiografias de mão entre as idades de três e sete anos e meio. Quando os autores mencionam os critérios diagnósticos para a inclusão no grupo de SM há alguma confusão, pois afirmam que foram seguidos os de BEIGHTON et al. (1988), para em seguida afirmar que foram incluídos pacientes com quatro desses critérios sem história familiar ou um critério com história familiar, o que está em evidente desacordo com a proposta de BEIGHTON et al. (1988). A amostra de pacientes com síndrome de Sotos incluiu 22 pacientes, dos quais foram obtidas 26 radiografias na faixa etária de três a sete anos e meio.

Foi obtido o PPMF das radiografias através da método de escores Q incluindo epífises, descrito por DIJKSTRA & VENEMA(1992) e do método sem a inclusão de epífises, descrito por DIJKSTRA & VENEMA (1991).

Os resultados de DIJKSTRA et al. (1994) mostraram que tanto a SM quanto a síndrome de Sotos apresentam PPMFs característicos quando utilizado o método dos escores Q. Realizada a análise discriminante entre os pacientes com SS e SM, o índice entre os escore Q do primeiro metacarpiano e da primeira falange distal Q_{MC1}/Q_{FD1} permitiu o diagnóstico correto de SS ou SM em 98% dos casos. Desse fato, os autores derivaram uma “regra do polegar”, segundo a qual, para crianças de 3 a 7 anos, a divisão entre o comprimento sem epífises do primeiro metacarpiano pelo comprimento sem epífises da primeira falange distal (MC1/FD1), com resultado $> 2,2$, seria indicativa de SM, enquanto que valores menores sugeririam o diagnóstico de síndrome de Sotos.

Como tentativa de provar a superioridade técnica do método de escores Q sobre o tradicional, DIJKSTRA et al. (1994) repetiram toda a análise usando a técnica com escores Z. Os resultados foram quase os mesmos, não sendo possível determinar a superioridade de uma das técnicas.

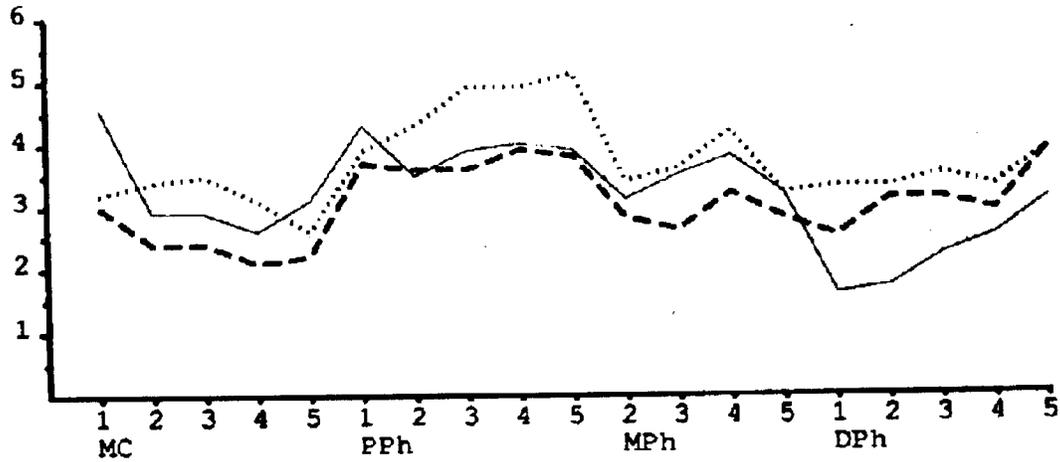


Gráfico 1.4: PPMF (escores Z) na SM e na síndrome de Sotos. (...) Síndrome de Sotos, 1 a 3 anos; (----) Síndrome de Sotos, 3 a 7 anos; (—) Síndrome de Marfan, 3 a 7 anos (extraído de DIJKSTRA et al., 1994)

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi implantar um protocolo que permitisse a realização do diagnóstico da síndrome de Marfan com base em critérios não apenas clínicos, mas também radiológicos. Dessa forma, os objetivos específicos foram:

1. Caracterizar o PPMF para a síndrome de Marfan em pacientes brasileiros.
2. Verificar se esses estão de acordo com os relatados na literatura internacional.
3. Verificar se o PPMF permite estabelecer o diagnóstico diferencial com outros quadros marfanóides.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA:

Foi estudada, prospectivamente, uma amostra de 41 pacientes triada dentre aqueles atendidos no ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo Departamento de Genética Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e no Ambulatório de Genética do Serviço de Aconselhamento Genético da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) - Campus de Botucatu e que atendiam a um dos seguintes critérios:

- a) Tivessem a síndrome de Marfan cogitada como diagnóstico, hipótese diagnóstica ou diagnóstico diferencial;
- b) Apresentassem dolicoostenomelia e/ou aracnodactilia.

A triagem dos pacientes foi realizada pelo estudo dos prontuários e fichas laboratoriais dos dois serviços entre 1988 a 1995. Foram convocados para reavaliação os pacientes que se enquadrassem nos critérios acima, excluídos os que possuíam diagnóstico de homocistinúria ou síndrome de Klinefelter.

3.2 MÉTODOS:

Os pacientes selecionados foram submetidos a uma completa anamnese e exame físico e antropométrico, com especial atenção a sinais e sintomas que se enquadrassem nos critérios de BEIGHTON et al. (1988), sendo preenchido um protocolo definido previamente (anexo 1). Quando necessário, foram convocados e examinados os parentes em primeiro grau e outros afetados da família (anexo 1).

Para cada paciente de ambos os grupos foi realizada avaliação cardiológica, oftalmológica, laboratorial e radiológica, também segundo o protocolo constante do anexo 2.

Ao término das avaliações, os casos foram divididos e lotados em dois grupos de estudo:

- Grupo I: **Síndrome de Marfan**. 24 pacientes que preencheram os critérios diagnósticos correntes para SM (BEIGHTON et al., 1988).
- Grupo II: **Quadros Marfanóides**. 17 pacientes que não se enquadraram totalmente nesses mesmos critérios. Nesse segundo grupo, evidentemente heterogêneo, foi realizado estudo caso a caso para definição diagnóstica.

3.2.1 Avaliação cardiológica:

Constituiu-se basicamente de exame clínico convencional e ecocardiograma em modo M e bidimensional. Quando indicados foram solicitados eletrocardiograma e RX de tórax.

3.2.1.1 Ecocardiograma modo M e bidimensional:

Os pacientes foram postos em decúbito dorsal levemente elevado ou, nas situações técnicas em que isso é exigido, em decúbito lateral esquerdo, também levemente elevado. Após a aplicação de geléia condutora, o transdutor foi posicionado na região precordial, mais especificamente no segundo, terceiro ou quarto espaços intercostais, junto à borda esternal. A depender da necessidade, caso a caso, o transdutor também foi aplicado nas regiões subxifóidea, supra-esternal ou hipocôndrio direito. A técnica empregada pode ser encontrada em ARMELIN et al. (1981).

Os exames ecocardiográficos foram realizados pelo serviço de ecocardiografia dos Hospitais de Clínicas da UNICAMP e UNESP em aparelhos Ultramark 4 ou superiores, capazes de realizar ecocardiograma em modo M e bidimensional, além de ecodopplercardiografia.

As imagens dinâmicas e as medidas obtidas no monitor do aparelho por esse processo foram interpretadas por um ecocardiografista experiente, responsável pelo laudo ecocardiográfico do qual foram retiradas as informações utilizadas no presente trabalho.

3.2.2 Avaliação oftalmológica:

Realizada através de biomicroscopia por lâmpada de fenda e estudo de refração.

3.2.2.1 Biomicroscopia por lâmpada de fenda:

Os exames de lâmpada de fenda foram executados pelo serviço de oftalmologia dos Hospitais de Clínicas da UNICAMP e UNESP em aparelhos Topcon SL-3E, SL-2E ou SL-1E, segundo técnica descrita por KEENEY (1976).

3.2.2.2 Estudo direto e indireto de refração:

O estudo de refração foram executados pelos serviços de oftalmologia dos Hospitais de Clínicas da UNICAMP e UNESP em autorefrator/ceratômetro Topcon KR 3000, ou em sistema Accu-chart 3 Topcon para refração indireta, segundo técnica assinalada em KEENEY (1976).

3.2.3 Avaliação laboratorial:

A avaliação laboratorial constou de cromatografia de aminoácidos ou teste de Brand na urina, a fim de se afastar homocistinúria, além da pesquisa de cromatinas X e Y (técnica descrita em BEIGUELMAN, 1982) nos pacientes marfanóides do sexo masculino, para a exclusão dos diagnósticos de síndrome de Klinefelter e de duplo Y. Nos casos em que havia retardamento mental foi solicitado ainda exame de cariótipo a partir de linfócitos do sangue periférico (técnica descrita em BEIGUELMAN, 1982).

3.2.4 Padrão do perfil metacarpofalangeano:

Foram realizadas, para cada um dos pacientes selecionados, radiografias pósterio-antérieures de ambas as mãos. Procedemos, então, à determinação do padrão de perfil metacarpofalangeano de preferência na mão esquerda ou, alternativamente, na radiografia de melhor padrão técnico, segundo a metodologia original de POZNANSKI et al. (1972) e descrita resumidamente abaixo:

Com ajuda de um paquímetro de resolução até 0,1 mm, marca Norfol, foi medido o comprimento máximo de cada um dos ossos longos de ambas as mãos (metacarpianos e falanges). As epífises, quando presentes, foram também incluídas nas medidas. A única exceção feita foi quanto ao processo na base do 3º metacarpiano, não considerado nas medidas. Foi obtido a seguir o número de escores Z para cada osso pela fórmula abaixo:

$$Z_{i,s,o} = (X_o - M_{i,s,o}) / S_{i,s,o}$$

Onde:

X = medida do osso em mm.

M = média das medidas normais para o mesmo osso, na mesma idade e sexo (GARN et al., 1972; GEFFERTH, 1972; POZNANSKY, 1974).

S = desvio-padrão das medidas normais para o mesmo osso, na mesma idade e sexo (GARN et al., 1972; GEFFERTH, 1972; 1984; POZNANSKI, 1974).

i,s,o = variável expressa para a idade (i), sexo (s) e osso (o)

Os valores obtidos para cada osso foram expressos em um gráfico, onde o número de escores Z está na ordenada e a identificação do osso correspondente na abcissa. Os cálculos e a obtenção dos gráficos foram automatizados pelo uso do programa ANTHROPOMETRC, de HOSENFELD (1985).

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA:

A comparação entre as frequências dos sintomas e sinais clínicos obtidos neste trabalho e as citadas na literatura, foi feita pelo teste do χ^2 e, quando indicado, pelo teste exato de Fisher. O mesmo procedimento foi adotado com relação à frequência de manifestações cardíacas e oculares obtidas por avaliação especializada.

As variáveis antropométricas índice de massa corporal, medida de mão, medida de dedo médio e índice dedo médio/mão foram descritas na forma de faixas de percentil em cada grupo. Os valores de estatura, peso, índice segmento superior/segmento inferior e perímetro cefálico para cada paciente foram descritos na forma de média e desvio padrão do grupo, após a sua conversão em escores z segundo a fórmula abaixo:

$$z = (X - M) / S$$

Onde:

X = valor obtido

M = média para a idade e sexo

S = desvio-padrão para a idade e sexo

A referência utilizada como padrão para as variáveis comprimento de mão, dedo médio e índice dedo médio/mão foi a de FEINGOLD & BOSSERT (1974). Peso, estatura e índice de massa

corporal foram calculados com o auxílio do programa SISCRE 1.0, de MORCILLO & LEMOS-MARINI. Para as faixas etárias não abrangidas nesse programa, correspondente aos maiores que 16 anos, utilizou-se como referência para peso e estatura dados de MARQUES et. al. (1982). Os valores de perímetro cefálico, por sua vez, foram comparados aos apresentados em NELLHAUS (1968).

No grupo I foi calculada a média dos valores para cada um dos ossos estudados ao RX de mão e definido, por conseguinte, um gráfico de PPMF médio. Pela medida da correlação (r de Pearson), foi calculada a similaridade do PPMF de cada paciente dos grupo I e II com o PPMF obtido para os do grupo I (SM).

Por último verificou-se a concordância do diagnóstico clínico, de acordo com os critérios de BEIGHTON et al. (1988) e pela correlação com o PPMF médio para síndrome de Marfan, verificando-se a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo desse exame (OWENS & SOX, 1990).

4 RESULTADOS

Os 41 pacientes estudados foram divididos em 2 grupos, conforme a sua inclusão no diagnóstico de SM (GRUPO I) ou de quadros marfanóides (GRUPO II).

No Grupo I, foram selecionados 24 casos que preenchiam os critérios de BEIGHTON ET AL. (1988) para o diagnóstico de SM, distribuídos em 18 famílias. Destes, puderam ser reavaliados pessoalmente 22 pacientes. As informações sobre os dois casos restantes foram obtidas através de estudo de prontuário, tendo um sido preenchido anteriormente pelo próprio autor e o outro pela orientadora, dentro dos mesmos critérios deste trabalho.

O Grupo II foi constituído de 17 pacientes que não preencheram os critérios de BEIGHTON et al. (1988), distribuídos em 15 famílias. Todos eles foram examinados pessoalmente pelo autor.

4.1 DADOS CLÍNICOS:

4.1.1 Grupo I : Síndrome de Marfan:

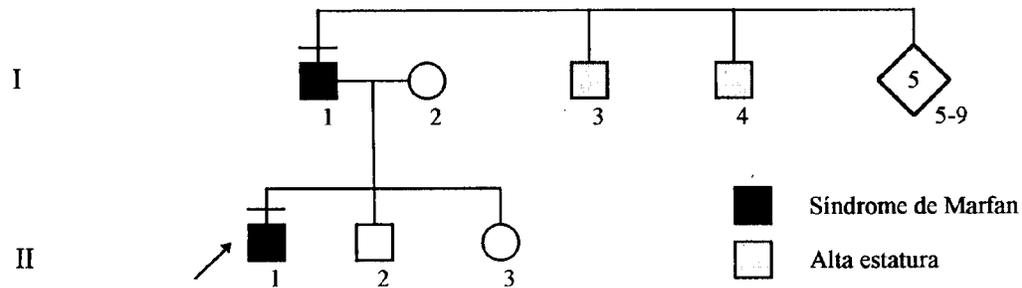
Os sinais abaixo foram expostos na forma de texto segundo sua frequência na amostra. Para exposição caso a caso dos dados, o leitor deverá se referir ao anexo 2. Para tabelas com sumários das frequências obtidas, ao item 4.1.1.7.

4.1.1.1 Idade, sexo e antecedentes familiares:

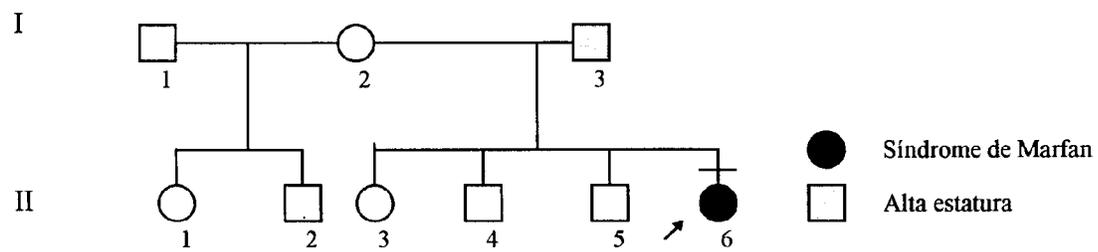
A idade à época da avaliação variou de 5,48 a 45,00 anos, com média de 18,49 e desvio padrão de 10,33 anos. A proporção entre os sexos foi de 1:1 (13 homens e 11 mulheres, $\chi^2=0,167$, $p>0,05$). Do total, 8 propósitos tinham antecedente familiar bem definido para SM (Figura 4.1), 6 eram irmãos ou genitores de afetados, 4 apresentavam antecedente duvidoso para SM e 6 eram esporádicos. Considerando apenas os casos-índice e excluídos aqueles com antecedentes familiares duvidosos, a frequência de casos isolados em nossa amostra foi de 43%. São aparentados entre si, respectivamente, os casos 1/2, 6/7, 9/15/16, 19/20 e 21/22.

Figura 4.1. Heredogramas dos casos familiares do grupo I

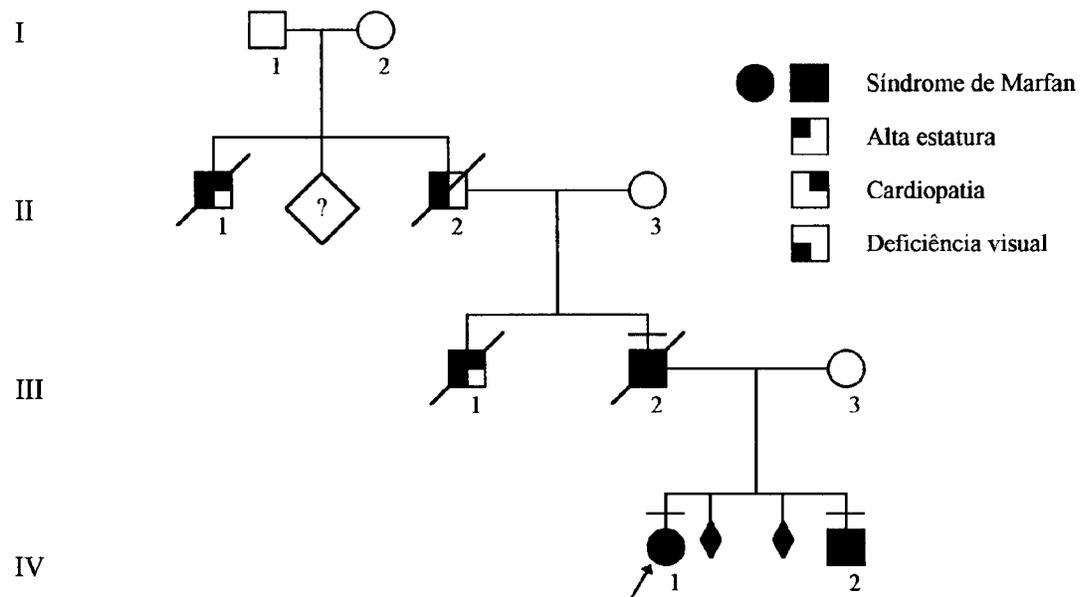
Casos 1 (I-1) e 2 (II-1):



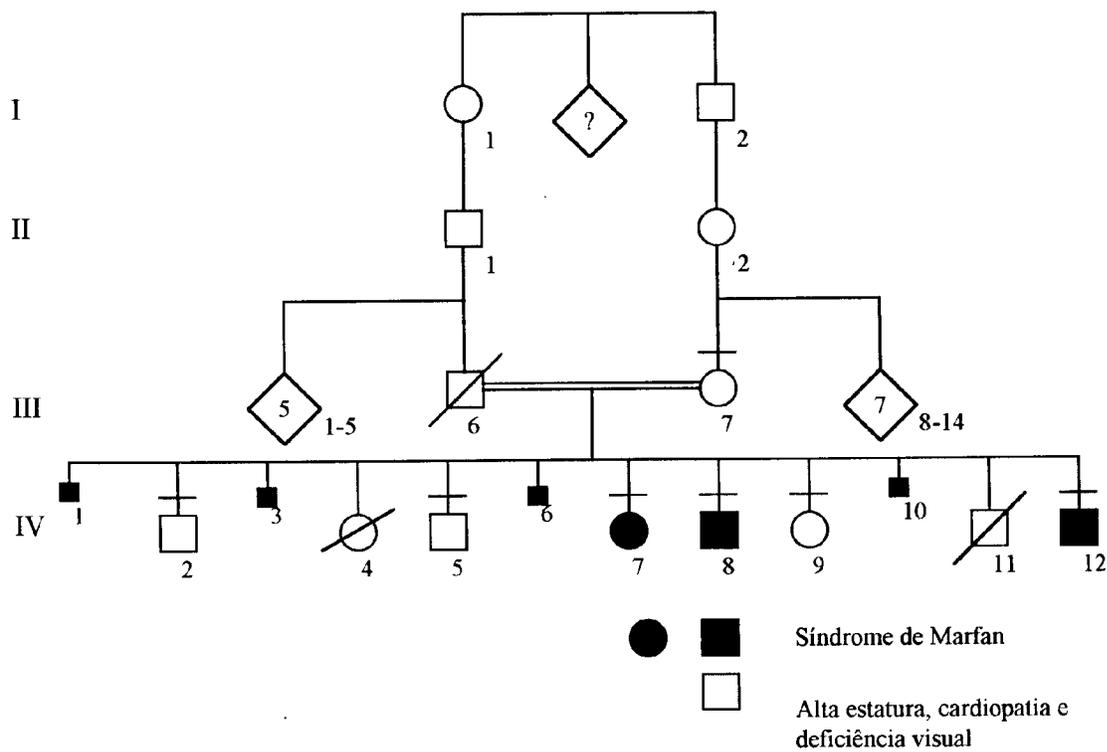
Caso 4:



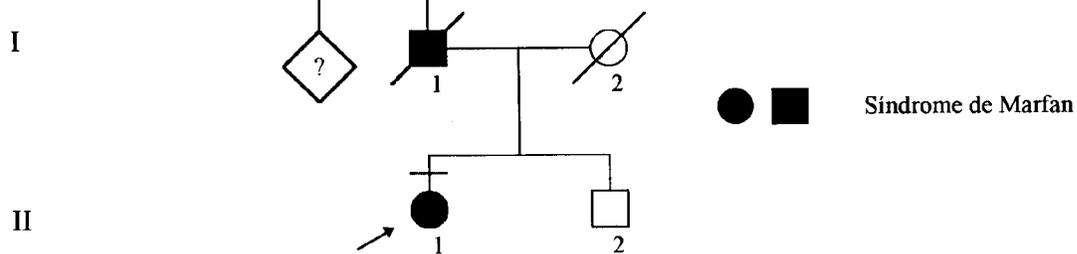
Casos 6 (IV-1) e 7 (IV-2):



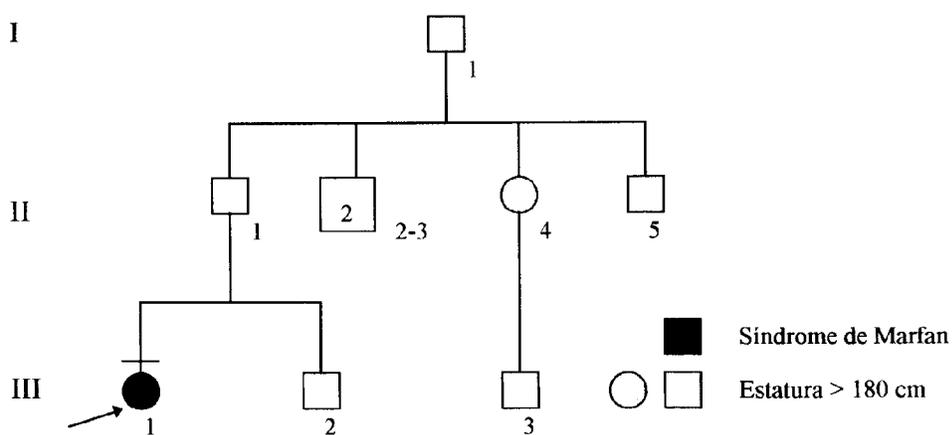
Casos 9 (IV-7), 15 (IV-8) e 16 (IV-12):



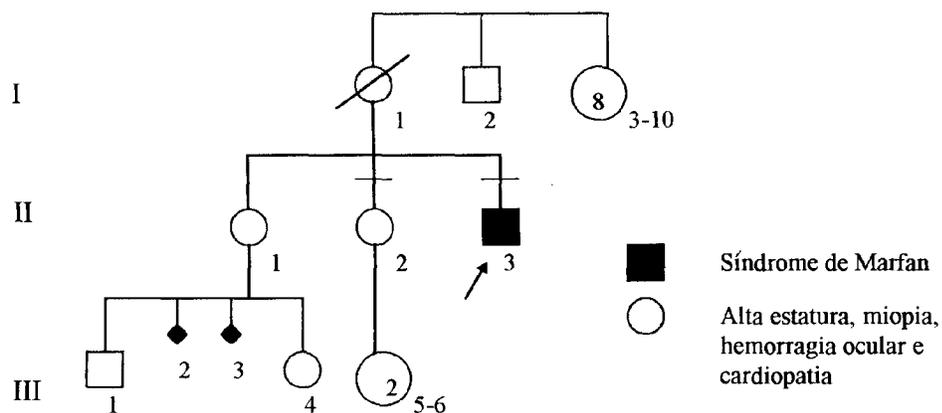
Caso 10:



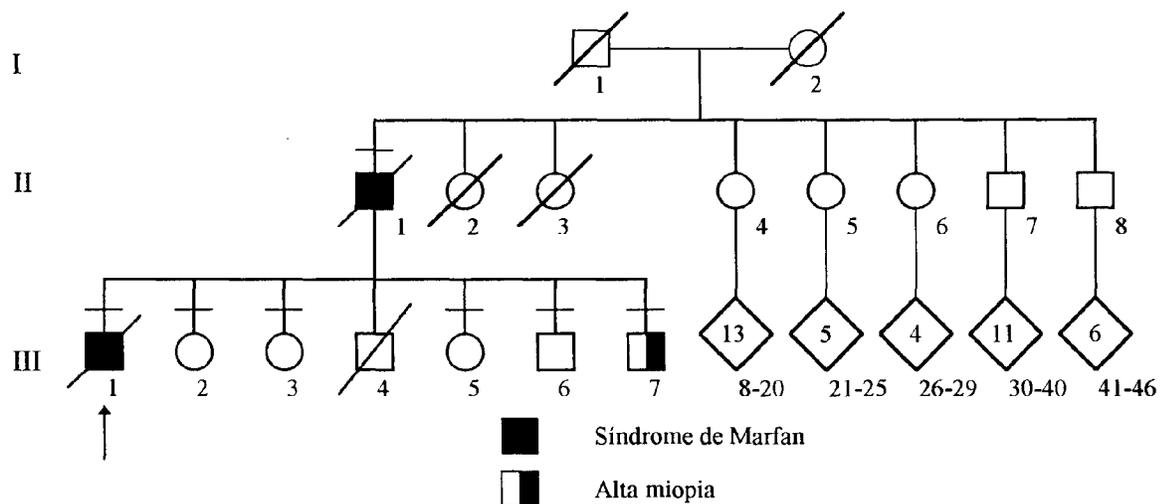
Caso 12:



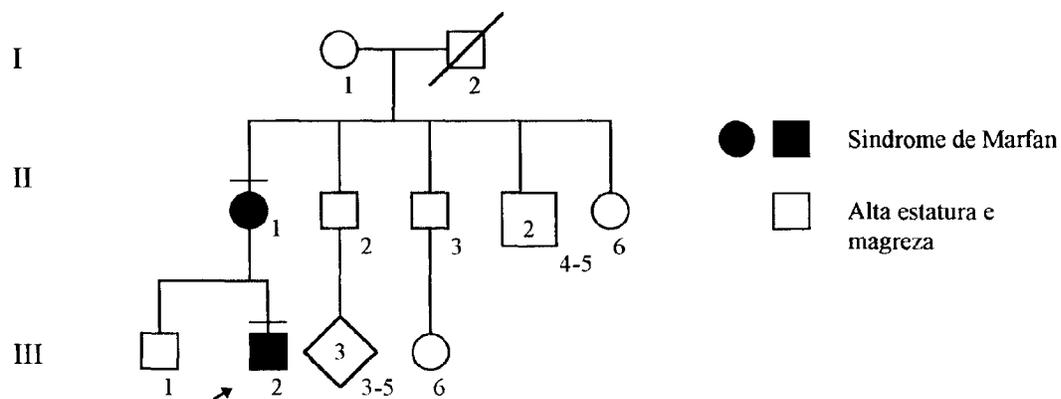
Caso 13:

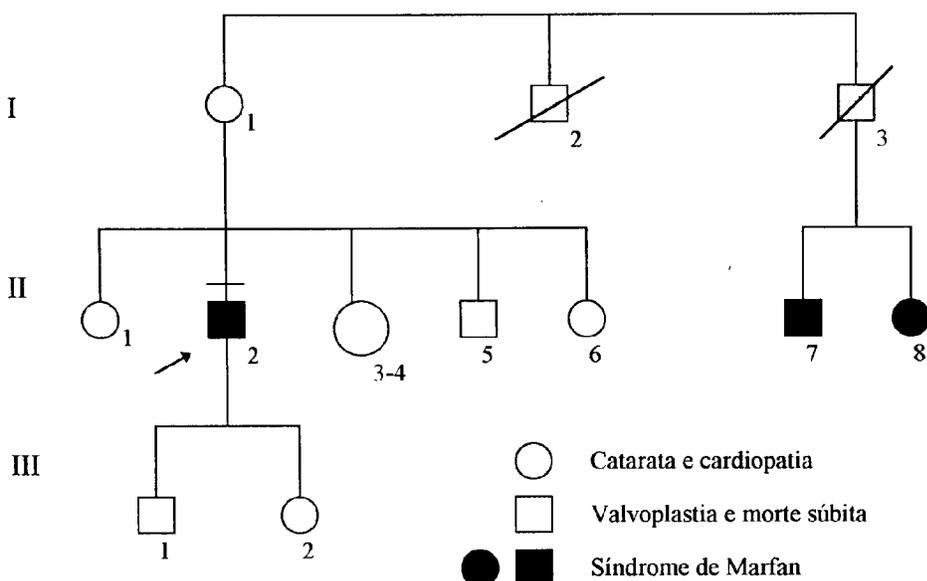


Casos 19 (III-1) e 20 (II-1):



Casos 21 (III-2) e 22 (II-1):



Caso 23:**4.1.1.2 Antropometria:**

Dos 24 pacientes com síndrome de Marfan, notou-se dolicoostenomelia em 72%, enquanto alta estatura estava presente em 39%.

Os dados antropométricos estudados foram expressos em escores z. O escore médio para a estatura foi de 1,58, com desvio padrão de 1,20; para o peso a média foi de 0,11 z e o desvio padrão de 1,22 z. Já a relação segmento superior/segmento inferior apresentou escore médio de -2,24 e desvio padrão de 1,71, enquanto o perímetro cefálico apresentou escore médio de 0,54 e desvio padrão de 1,03 (Tabela 4.1).

O índice de massa corporal, analisado quanto à sua distribuição em percentis, situou-se abaixo do quinto em onze dos 17 casos em que foi possível defini-lo (Gráfico 4.2). O seu valor absoluto médio foi de 17,18, com desvio padrão de 4,63, variando, portanto, de 11,94 a 23,75.

O comprimento das mãos, do dedo médio e razão entre dedo médio e mão foram analisados quanto à sua distribuição em percentis. Observou-se a presença de mãos grandes em 81% dos pacientes (17/21) e dedos médios acima do percentil 97 em 62% (13/21). Já o índice dedo/mão foi anormal em apenas um paciente dentre vinte e um avaliados (Gráfico 4.1).

Tabela 4.1. Escores Z de peso, estatura, segmento superior/segmento inferior (SS/SI), perímetro cefálico e valores absolutos do índice estatura/envergadura (h/e) e do índice de massa corporal (IMC) dos pacientes portadores de síndrome de Marfan (Grupo I).

	N.	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Peso	16	0,11	1,22	-1,70	3,14
Estatura	21	1,58	1,20	-0,33	4,27
SS/SI ¹	21	-2,24	1,71	-6,26	2,80
Perímetro cefálico	20	0,54	1,03	-1,20	2,18
Índice de massa corporal	17	17,18	4,63	11,94	26,75
h/e	21	97,34	2,84	89,80	102,50
Índice Cefálico	20	92,90	4,82	83,00	101,00

Gráfico 4.1. Distribuição em faixas de percentil do comprimento da mão, dedo médio e índice dedo médio/mão em pacientes portadores de síndrome de Marfan (Grupo I).

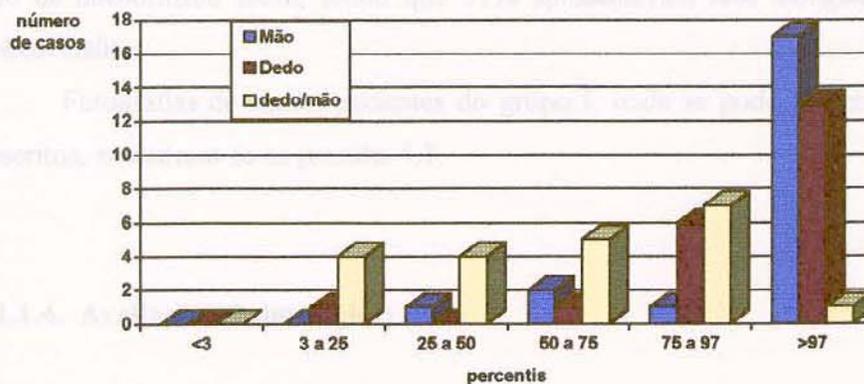
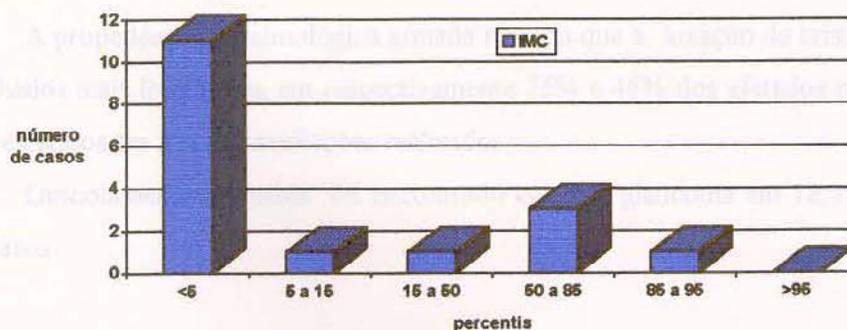


Gráfico 4.2. Distribuição em faixas de percentil para o índice de massa corporal em pacientes portadores de síndrome de Marfan (Grupo I).



4.1.1.3 Sistema musculoesquelético:

Deformidades torácicas combinadas ou isoladas ocorreram em 91% dos pacientes, sendo que 45% deles exibiam peito escavado, 45% peito carenado e 18% assimetria torácica. Anomalias de coluna vertebral, clinicamente perceptíveis, foram encontradas em 91% dos casos, sendo 91% apresentavam escoliose, 38% retificação de cifose torácica e 18% lordose. Durante o levantamento das radiografias de mão para o PPMF, conseguimos obter radiografias de coluna de quinze pacientes do grupo I. A avaliação subjetiva encontrou sinais sugestivos de diminuição de densidade óssea em treze deles.

A aracnodactilia foi observada em 82% dos casos, havendo hiper mobilidade distal em 91% dos pacientes. Apenas um paciente (5%) apresentava limitação articular. O palato alto e/ou estreito foi um achado positivo em 86% dos examinados

Além das alterações esqueléticas normalmente consideradas para diagnóstico (BEIGHTON et al., 1988), outras alterações foram observadas em nossos pacientes, como : cúbito valgo (8%), pés planos (67%) e háluces grandes e/ou valgus (25%). A maioria (71%) exibia, também, algum tipo de dismorfismo facial, sendo que 67% apresentavam face alongada e 21% aparentavam dolicocefalia.

Fotografias de alguns pacientes do grupo I, onde se pode perceber facilmente os sinais descritos, encontram-se na prancha 4.1.

4.1.1.4. Avaliação oftalmológica:

A luxação do cristalino era perceptível ao exame físico, pelo sinal da iridodonese, em 25% dos casos. Também à inspeção, 12,5% dos pacientes exibiam escleróticas azuladas e 8% eram estrábicos.

A propedêutica oftalmológica armada revelou que a luxação de cristalino e a miopia eram os achados mais frequentes, em respectivamente 75% e 46% dos afetados por SM. Os cristalinos eram esféricos em 8% das avaliações realizadas.

Descolamento de retina foi encontrado em 5%, glaucoma em 12,5% e catarata em 17% dos casos.

4.1.1.5 Sistema cardiovascular:

O aneurisma de aorta ascendente foi demonstrado ao ecocardiograma de 75% dos pacientes, dos quais três (12,5%) evoluíram para aneurisma dissecante e, desses, dois (8%) faleceram durante a realização deste trabalho.

O prolapso de válvula mitral também foi um achado constante, correspondendo a 87,5% das avaliações. Algum grau de incontinência ou insuficiência mitral associado foi notado em 50% dos casos. Insuficiência aórtica, arritmias e história de endocardite bacteriana foram encontrados em, respectivamente, 33%, 17% e 4% dos pacientes.

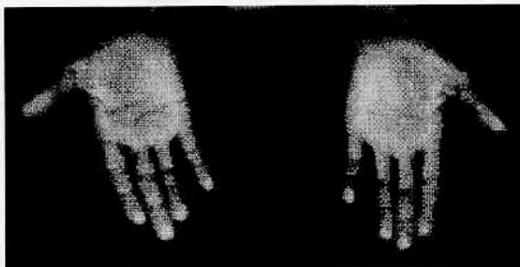
Também ocorreram anormalidades ecocardiográficas não listadas por BEIGHTON et al. (1988) como de valor para o diagnóstico, tais como prolapso de válvula tricúspide (25%), insuficiência tricúspide (12,5%) e cardiomegalia (21%).

4.1.1.6 Outros sistemas:

Dez de 24 pacientes (42%) exibiam estrias e 12,5% tinham história clínica de hérnia inguinal operada. Um paciente (4%) apresentou hérnia umbilical. Quanto ao sistema nervoso, 5 pacientes (21%) apresentavam algum grau de dificuldade de aprendizado e um deles (5%), hiperatividade. Nenhum dos pacientes apresentou as manifestações pulmonares da SM.

Prancha 4.1. Fotografias de alguns pacientes do grupo I. Diagnóstico: síndrome de Marfan

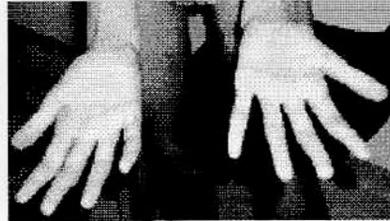
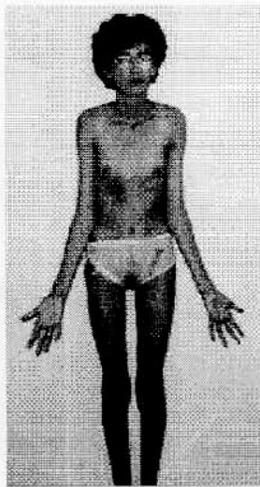
Caso 1:



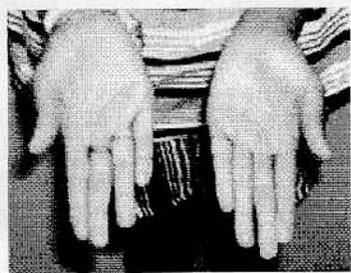
Caso 8:



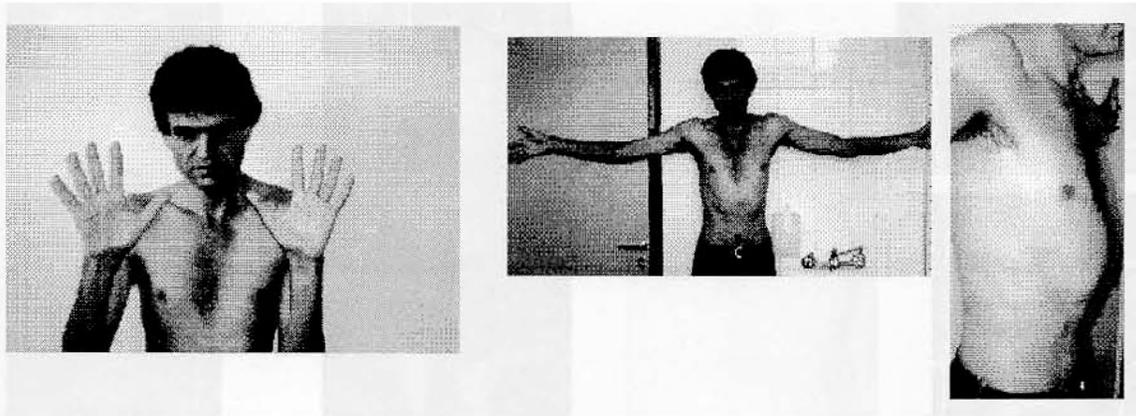
Caso 10:



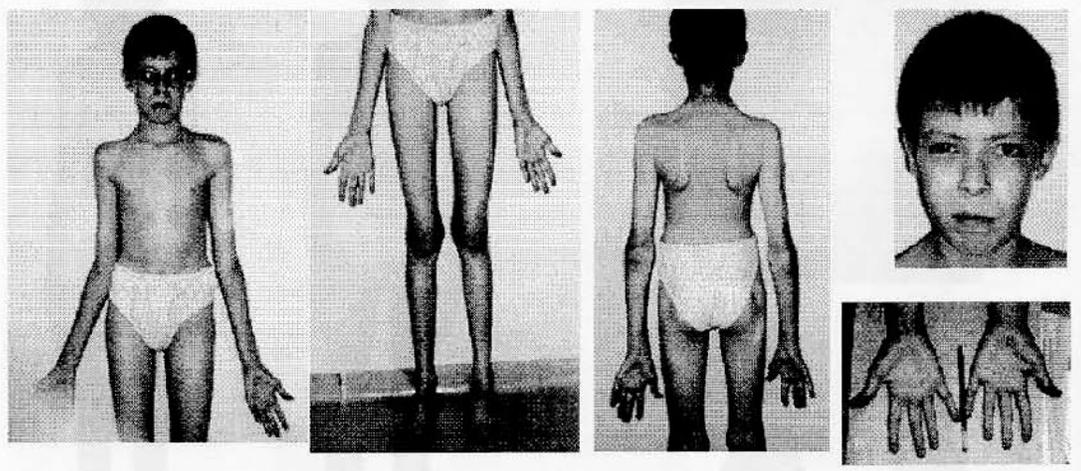
Caso 11:



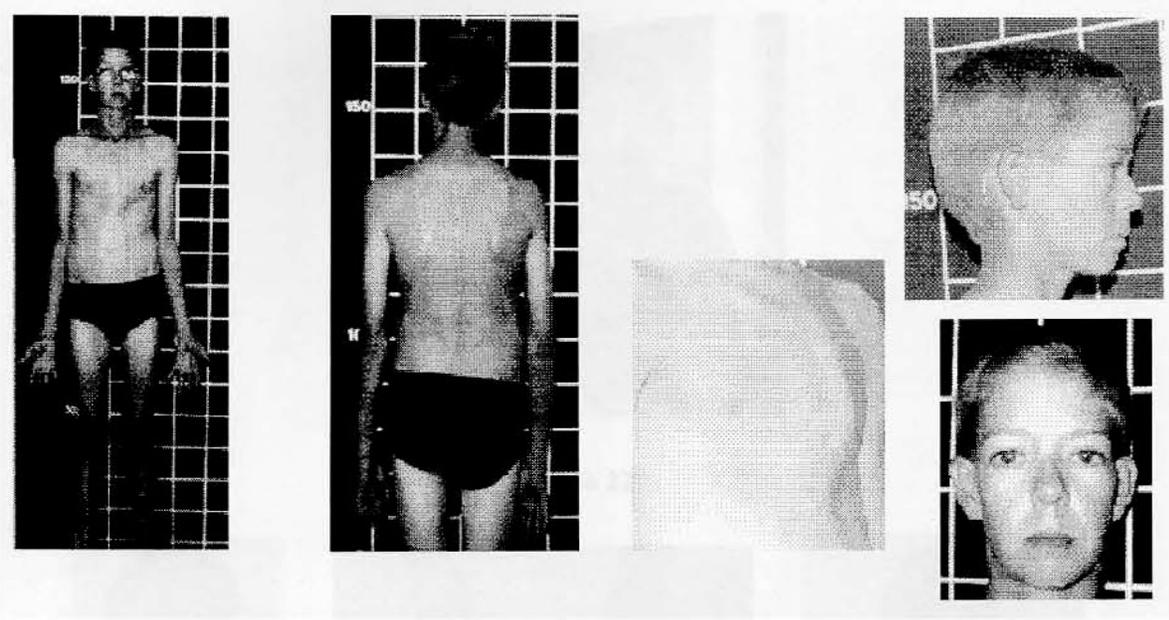
Caso 13:



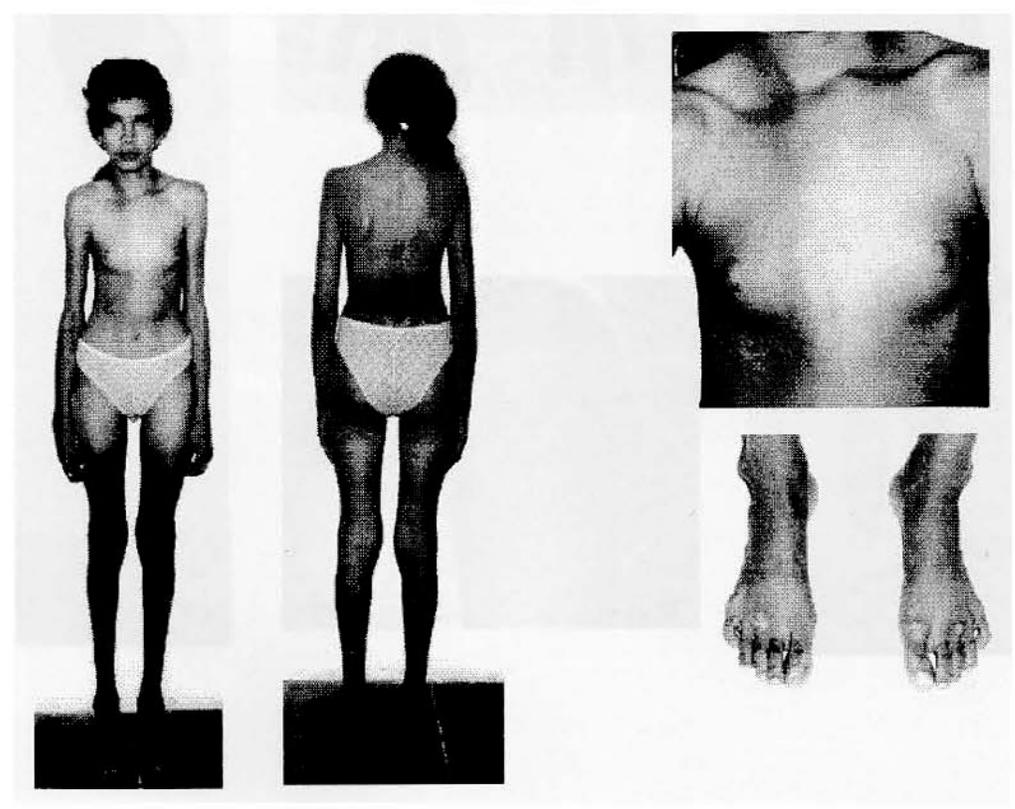
Caso 14:



Caso 16:



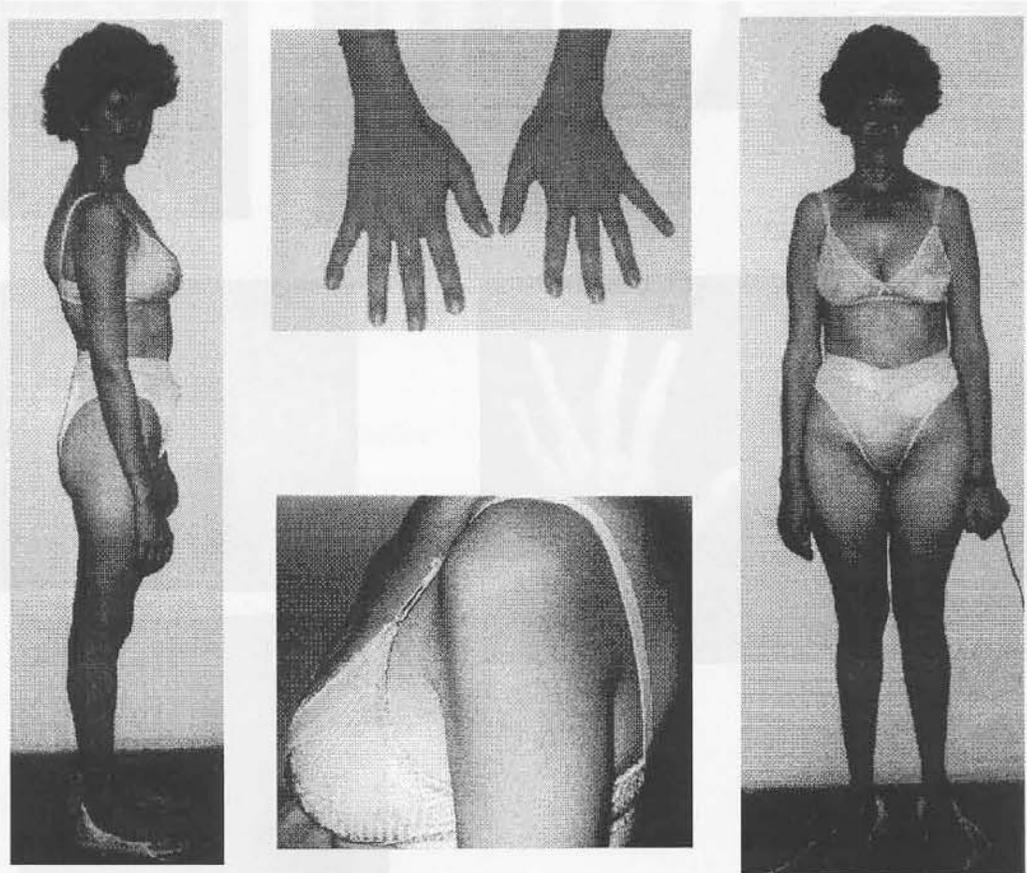
Caso 18:



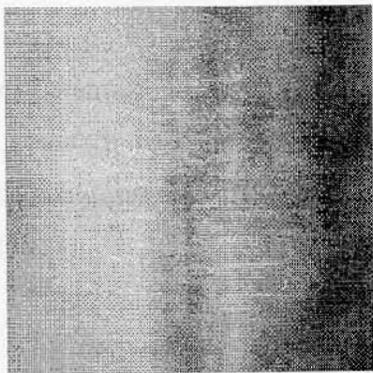
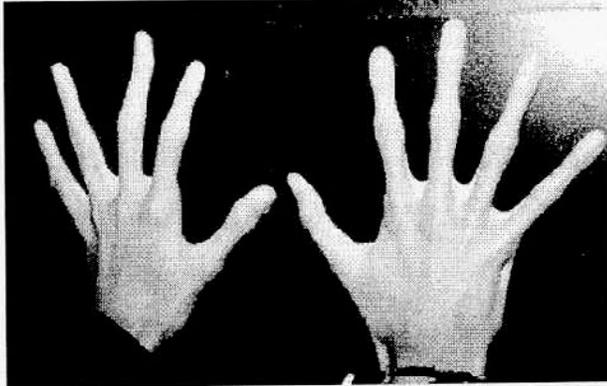
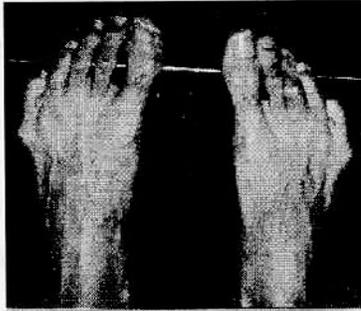
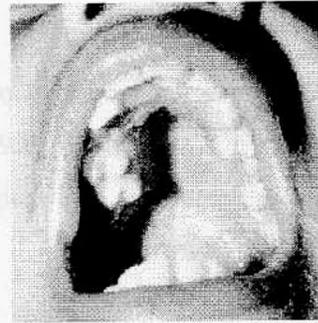
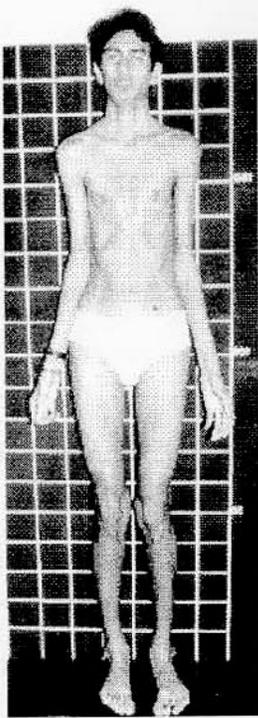
Caso 21:



Caso 22:



Caso 24:



eruo ne mzo/Quay'les de SM ma duntis aliterous, quon
KINOCK (1972), Pyvartz & McCUSICK (1979), ROMAN
ESAY & Pyvartz (1989) a Jostri et al., 1992 (Tabla 4.3

4.1.1.7 Comparação do grupo I com a literatura:

Sistema musculoesquelético:

As freqüências dos sinais clínicos não diferiram das descritas nos trabalhos de PYERITZ & MCKUSICK (1979), ROBBINS et al. (1975); KHULMAN et al. (1987); VILJOEN & BEIGHTON (1990) e JOSEPH et al (1992), exceção feita à alta freqüência de palato alto e estreito e peito carenado, e à menor freqüência de dolicocefalia (Tabela 4.2).

Sinais oftalmológicos:

Os pacientes com síndrome de Marfan apresentaram freqüência maior de escleróticas azuladas e de catarata do que as referidas por CROSS & JENSEN, 1973 e PYERITZ & MCKUSICK (1979), enquanto a freqüência das demais alterações oftalmológicas não apresentou diferença significativa (Tabela 4.3).

Sinais cardiovasculares:

Nenhuma das manifestações cardiovasculares em nossa amostra diferiu, significativamente, das apontadas por MCKUSICK (1972), PYERITZ & MCKUSICK (1979), PYERITZ & WAPPEL (1983) VETTER ET AL. (1990) e SHORES ET AL., 1994 (Tabela 4.4).

Outros sistemas:

Também não houve diferença entre as manifestações de SM em outros sistemas, quando considerada nossa amostra e as de MCKUSICK (1972), PYERITZ & MCKUSICK (1979), HOFMANN et al. (1988), PYERITZ et al. (1988), GLEBY & PYERITZ (1989) e JOSEPH et al., 1992 (Tabela 4.5).

Tabela 4.2. Comparação entre as freqüências dos sinais esqueléticos presentes no grupo I e na literatura relacionada à SM.

	<i>F absoluta</i> <i>grupo I</i>	<i>F relativa</i> <i>grupo I</i>	<i>F absoluta</i> <i>literatura</i>	<i>F relativa</i> <i>literatura</i>	<i>P</i>
SINAIS DIAGNÓSTICOS					
Aracnodactilia	19/23	82%	44/50 _a	88% ^a	0,7980
Dolicostenomelia	16/22	72%	36/47 _a	77% ^a	0,9619
Deformidade torácica	20/23	91%	34/50 _a	68% ^a	0,1534
Peito escavado	12/23	45%	12/28 _c	43% _c	0,7029
Peito carenado	11/23	45%	3/28 _c	17% _c	0,008
Assimetria torácica	4/23	18%	-	-	-
Palato alto e estreito	20/23	86%	30/50 _a	60% _a	0,0422
Alta estatura	9/23	39%	29/50 _a	58% _a	0,2124
Hipermobilidade distal	20/23	91%	20/28 _c	71% _c	0,3176
Anomalias de col. vertebral	21/23	91%	24/27 _a	89% _a	0,8500
Escoliose	21/23	91%	24/27 _a	89% _a	0,8500
Lordose	4/23	18%	-	-	-
Retificação cifose	7/23	32%	-	-	-
Protrusão acetabular			10/22 _b	45% _b	-
Contraturas	1/23	5%	-	-	-
SINAIS NÃO DIAGNÓSTICOS					
Cubito valgo	2/24	8%	-	-	-
Pés planos	16/24	67%	31/45 _d	69% _a	0,9342
Hálux grande e/ou valgo	6/24	25%	2/28 _c	7% _b	0,0721
SINAIS CRANIOFACIAIS					
Dolicocefalia	5/24	21%	23/28 _c	82% _b	0,00003
Fronte larga e/ou abaulada	4/24	17%	-	-	-
Orelhas de abano	2/24	8%	-	-	-
Face alongada	16/24	67%	21/28 _c	75% _b	0,7232
Hipoplasia malar	7/24	29%	-	-	-
F. palpebrais antimongolóides	4/24	17%	-	-	-
Hipertelorismo	4/24	17%	-	-	-
Nariz proeminente	3/24	12,5%	-	-	-
Filtro longo e/ou apagado	4/24	17%	-	-	-
Retrognatismo	3/24	12,5%	-	-	-
Prognatismo	4/24	17%	-	-	-

a - PYERITZ & MCKUSICK (1979)/b - KHULMAN et al. (1987)/c - JOSEPH et al. (1992)/ d - ROBBINS et al. (1975)/e- VILJOEN & BEIGHTON (1990)

Tabela 4.3. Comparação entre as frequências dos sinais oftalmológicos presentes no grupo I e na literatura relacionada à SM.

	<i>F absoluta</i> <i>grupo I</i>	<i>F relativa</i> <i>grupo I</i>	<i>F absoluta</i> <i>literatura</i>	<i>F relativa</i> <i>literatura</i>	<i>P</i>
SINAIS DIAGNÓSTICOS					
Luxação de cristalino	18/24	75%	30/50 _a	60% _a	0,3148
Miopia	11/24	46%	17/50 _a	34% _a	0,3258
Globo ocular alongado	-	-	-	-	-
Córnea achatada	-	-	-	-	-
Descolamento de retina	1/24	4%	28/230 _b	12% _b	0,4029
OUTROS SINAIS					
Escleróticas azuladas	3/24	12,5%	4/230 _b	2% _b	0,016
Hipopigmentação iridal	0/24	0%	-	-	-
Ceratocono	0/24	0%	1/230 _b	0,5% _b	0,9055
Iridodonesse	6/24	25%	-	-	-
Esferofaquia	2/24	8%	2/230 _b	1% _b	0,0532
Catarata	4/24	17%	1/230 _b	0,55 _b	0,000003
Glaucoma	3/24	12,5%	14/230 _b	6% _b	0,4430
Estrabismo	2/24	8%	22/230 _b	9,5% _b	0,8647

a- PYERITZ & MCKUSICK, (1979)/b- CROSS & JENSEN (1973)

Tabela 4.4. Comparação entre as frequências dos sinais cardiovasculares presentes no grupo I e na literatura relacionada à SM.

	<i>F absoluta</i> <i>grupo I</i>	<i>F relativa</i> <i>grupo I</i>	<i>F absoluta</i> <i>literatura</i>	<i>F relativa</i> <i>literatura</i>	<i>P</i>
SINAIS DIAGNÓSTICOS					
Dilatação de a. ascendente	19/24	79%	42/50 _a	84% _a	0,5430
Dissecção aórtica	3/24	12,5%	4/38 _d	10,5% _d	0,8629
Insuficiência aórtica	8/24	33%	11/48 _c	22% _c	0,5081
Insuficiência mitral	12/24	50%	21/48 _c	44% _c	0,8019
Calcificação mitral	1/24	4%	1/74 _e	1,5% _e	0,4317
Prolapso mitral	21/24	87,5%	139/166 _b	84% _b	0,8624
Aneurisma de a. abdominal	NA	NA	2/74 _e	3% _e	-
Arritmia	4/24	17%	-	-	-
Endocardite	1/24	4%	1/74 _e	1,5% _e	0,4317
OUTROS SINAIS					
Prolapso tricúspide	6/24	25%	-	-	-
Insuficiência tricúspide	3/24	12,5%	-	-	-
Cardiomegalia	5/24	21%	-	-	-

a- PYERITZ & MCKUSICK (1979)/b- PYERITZ & WAPPEL (1983)/c- VETTER et al. (1990)/ d- SHORES et al. (1994)/ e- MCKUSICK (1972)

Tabela 4.5. Comparação entre as frequências dos sinais em vários sistemas presentes no grupo I e na literatura relacionada à SM.

	<i>F absoluta</i> <i>grupo I</i>	<i>F relativa</i> <i>grupo I</i>	<i>F absoluta</i> <i>literatura</i>	<i>F relativa</i> <i>literatura</i>	<i>P</i>
PULMONAR					
Pneumotórax espontâneo	0/24	0%	2/28 _c	7% _c	0,2851
Bolhas pulmonares apicais	0/24	0%	1/74 _f	1,5% _f	0,7551
TEGUMENTAR					
Estrias	10/24	42%	12/50 _d	24% _d	0,1988
Hérnia inguinal	3/24	12,5%	11/50 _d	22% _d	0,5409
Outras hérnias	1/24	4%	-	-	-
SNC					
Ectasia de duramáter			36/57 _b	63% _b	
Meningomielocele lombossacra			11/57 _b	19% _b	
Dificuldade de aprendizado	5/24	21%	4/30 _a	13% _a	0,7133
Hiperatividade	1/24	4%	5/30 _a	17% _a	0,1554

a - HOFMANN et al. (1988)/b - PYERITZ et al. (1988)/c- JOSEPH et al. (1992)/d- PYERITZ & MCKUSICK (1979)/e - GLEBY & PYERITZ (1989)/f - MCKUSICK (1972)

4.1.2 Grupo II : Quadros Marfanóides:

Os sinais abaixo estão expostos na forma de texto segundo sua frequência na amostra. Para uma exposição caso a caso de dados antropométricos, sinais musculoesqueléticos, craniofaciais, oftalmológicos, cardiovasculares e de outros sistemas, o leitor deverá referir-se ao tópico 4.1.2.2 e ao anexo 2. Para tabelas com sumários das frequências obtidas, ao item 4.1.2.8.

4.1.2.1 Idade, sexo e antecedentes familiares:

A idade à época da avaliação variou de 5,33 a 27,66 anos, com média de 16,00 e desvio padrão de 5,51 anos. A proporção entre os sexos foi diferente de 1:1 (4 homens e 13 mulheres, $\chi^2 > 3,841; p < 0,005$). Nenhum dos casos considerados tem antecedente familiar para SM.

4.1.2.2 Diagnósticos:

O grupo II é evidentemente heterogêneo (Tabela 4.6). O diagnóstico mais comum foi o de alta estatura familiar (24% dos casos). Em 35% dos pacientes do grupo II o diagnóstico sindrômico, presuntivo ou de certeza, foi estabelecido. O entidade nosológica mais frequente no grupo foi a síndrome de Ehlers-Danlos, independente do tipo (casos 5, 7 e 8, correspondendo a 18% do total). Enquanto nos casos 5 (EDS tipo III) e 8 (EDS tipo II) há uma certeza razoável quanto ao diagnóstico, no caso 7 persistimos em dúvida quanto à hipótese de EDS tipo VI devido ao grave comprometimento de ossos longos. Todos os três casos aguardam microscopia eletrônica de biópsia de pele para confirmação diagnóstica. Foram diagnosticados, ainda, casos únicos da síndrome do prolapso familiar da válvula mitral (caso 4), da síndrome de Stickler (caso 2- diagnóstico presuntivo) e da síndrome do rim policístico do adulto (APKD), caracterizada por cistos renais, hepáticos, pancreáticos e anomalias cardiovasculares

Em 41% dos casos (7 pacientes) não foi possível chegar um diagnóstico sindrômico. Três desses pacientes (18%), casos 9,10 e 11, são portadores de retardamento mental, cujo quadro clínico não é compatível com as síndromes associadas a quadro marfanóide descritas no quadro 1.1 ou com qualquer diagnóstico obtido nos bancos de dados P.O.S.S.U.M. versão 3.5 (BANKIER et al., 1992) e L.D.D.B. versão 1993 (WINTER & BARAITSER, 1993). Outras três pacientes (casos 12, 13 e 14) possuíam sinais esqueléticos e oculares de SM mas não exibiam sinais em outros sistemas que permitissem o diagnóstico. Uma quarta paciente (caso 6) era portadora de sinais esqueléticos fortemente sugestivos de SM, porém sem manifestações oftalmológicas ou cardiovasculares, e sem que o conjunto permitisse outro diagnóstico. Nossa impressão, com relação a esses quatro últimos casos, é de que possam tratar-se de pacientes realmente portadores de SM, não diagnosticáveis devido à aplicação rigorosa dos critérios de BEIGHTON et al., (1988).

Tabela 4.6. Diagnósticos no grupo II

<i>Caso</i>	<i>Diagnóstico</i>
1	Doença do Rim Policístico do Adulto
2	Síndrome de Stickler
3	Alta estatura familiar
4	Síndrome do prolapso da válvula mitral familiar
5	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III
6	Quadro marfanóide a esclarecer
7	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo VI?
8	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo II
9	Retardo mental a Esclarecer
10	Quadro marfanóide associado a retardamento mental. - etiologia não definida
11	Quadro marfanóide associado a retardamento mental - etiologia não definida
12	Quadro marfanóide a esclarecer
13	Quadro marfanóide a esclarecer
14	Quadro marfanóide a esclarecer
15	Alta estatura familiar
16	Alta estatura familiar
17	Alta estatura familiar

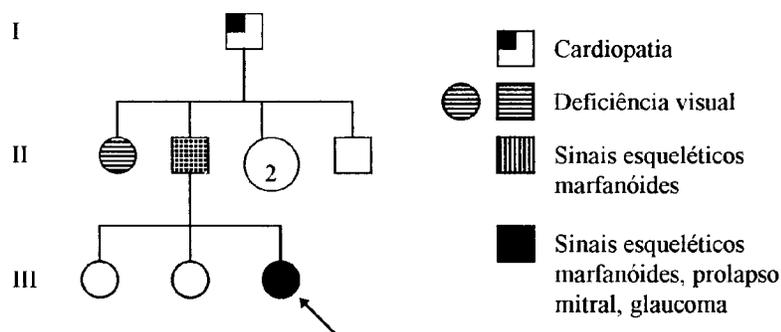
Descrição clínica dos pacientes do grupo II

Caso 1:

A.W., masculino, 27 anos. Paciente encaminhado pela disciplina de cardiologia para averiguar a hipótese diagnóstica de síndrome de Marfan, por apresentar aneurisma dissecante de aorta, prolapso mitral, miopia e rins policísticos. Filho de casal não consanguíneo e jovem à época da concepção, sem antecedentes familiares sugestivos de SM. A história gestacional e perinatal não apresentou complicações, e seu desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) era adequado. Ao exame físico apresentava dolicoostenomelia, dolicocefalia, peito carenado, cifoescoliose, *genu recurvatum*, háluces grandes, estrias e discreta limitação articular. ECG e RX de tórax foram normais. A avaliação oftalmológica foi normal e o ecocardiograma revelou dilatação de raiz de aorta, hipertrofia septal assimétrica e prolapso de válvula mitral. O exame de cateterismo cardíaco revelou prolapso da lacínia posterior da válvula mitral, megalacínia aórtica, aorta ascendente tortuosa e exclusão renal direita. A ultra-sonografia abdominal mostrou rins policísticos, cisto hepático, microcistos pancreáticos e aneurisma de aorta abdominal. A tomografia computadorizada de abdômen permitiu a visualização de aneurisma de aorta tóraco-abdominal e rins policísticos. A prova do cianeto-nitroprussiato na urina foi normal. O paciente evoluiu para insuficiência renal crônica, vindo a falecer em virtude disso. O diagnóstico formulado foi de doença do rim policístico do adulto (APKD - MIM 173900).

Caso 2:

D.I.L.S., feminino, 10 anos. Paciente encaminhada por suspeita de síndrome de Marfan. É a terceira filha de casal jovem e não consanguíneo. É referido antecedente familiar de hábito marfanóide em seu pai, glaucoma em uma tia paterna e cardiopatia no avô paterno. Sua mãe teve leucemia, cuja quimioterapia foi interrompida três anos antes de sua concepção. A gestação foi complicada com doença hipertensiva específica da gravidez, asma e anemia. O parto foi cesáreo, a termo, apresentando a paciente baixo peso (1950g) e sinais de anóxia neonatal. Foi submetida a fototerapia profilática. Apresenta bom DNPM) e alguma dificuldade escolar secundária à deficiência visual. Ao exame físico apresenta implantação alta de cabelos na fronte, face alongada, hipoplasia malar, fendas palpebrais oblíquas para cima, filtro naso-labial longo, palato ogival, peito escavado, cifose e escoliose leves, hipoplasia de quartos metacarpianos, dedos das mãos finos, *genu varum*, *genu recurvatum* pés planos e hiper mobilidade distal (Prancha 4.2). A avaliação oftalmológica revelou glaucoma em ambos os olhos, com escavação de 0,7 mm nas fóveas. O ecocardiograma mostrou apenas prolapso de válvula mitral. A prova urinária do cianeto-nitroprussiato foi normal. Seu pai, A.S., 56 anos, foi também avaliado e possui sinais esqueléticos marfanóides, tais como dolicostenomelia, peito escavado, palato alto e escoliose. É deficiente visual, mas não sabe informar qual é a natureza problema visual. Por problemas de transporte, o pai não pôde fazer avaliação oftalmológica e ecocardiográfica e a continuar o seguimento de sua filha na Unicamp. A presença de sinais esqueléticos marfanóides, aliados a prolapso mitral, face de perfil achatado e deficiência visual grave não associada a luxação de cristalino sugere o diagnóstico de síndrome de Stickler. A confirmação desse diagnóstico, contudo, encontra-se na dependência da disponibilidade paterna para realizar avaliação cardiológica e oftalmológica, e da própria paciente para realizar radiografia de coluna e ossos longos.

Figura 4.2. Heredograma do caso 2

Caso 3:

E.V.B., feminino, 18 anos. Paciente encaminhada sob suspeita de síndrome de Marfan por apresentar alta estatura e magreza. É filha de casal jovem e não consanguíneo, sendo seu pai e irmão também altos. Sua irmã mais nova é portadora de síndrome de Down por trissomia livre do cromossomo 21. Não tem nenhum antecedente gestacional ou perinatal digno de nota e seu DNPM é normal. Ao exame físico apresenta alta estatura e subcutâneo escasso, com índice de massa corporal abaixo do quinto percentil. A avaliação oftalmológica revelou apenas miopia e o ecocardiograma foi normal. a prova do cianeto-nitroprussiato na urina também foi negativa. O diagnóstico foi de alta estatura familiar.

Caso 4:

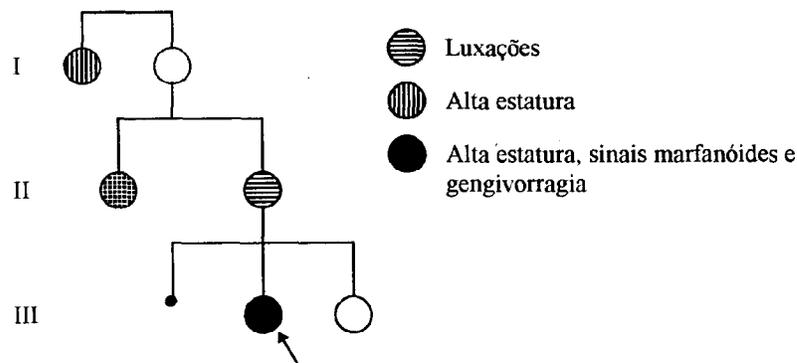
E.C.L., feminino, 17 anos. Paciente encaminhada por suspeita de síndrome de Marfan, por prolapso incontinente de válvula mitral. É filha de casal jovem e não consanguíneo, sem antecedentes familiares, gestacionais ou perinatais dignos de nota. Seu DNPM é normal. Como antecedente patológico apresenta insuficiência mitral e história de epistaxes por angiofibroma nasal. Ao exame físico foram constatados face alongada, nariz afilado, filtro naso-labial longo, palato alto, retrognatismo leve, peito carenado e assimétrico, leve escoliose tóraco-lombar, aracnodactilia e estrias. Exames radiológicos comprovaram o tórax em quilha e a escoliose. A avaliação oftalmológica foi normal, enquanto a ecocardiografia revelou prolapso incontinente de válvula mitral. O diagnóstico para o caso foi de síndrome do prolapso da válvula mitral familiar.

Caso 5:

E.M.L.P., feminino, 13 anos. Paciente portadora de alta estatura e desvios de coluna vertebral, encaminhada para se averiguar a hipótese de síndrome de Marfan. Refere sangramento gengival ao escovar os dentes, epistaxes frequentes e dificuldade para cicatrizar ferimentos. É filha de casal jovem e não consanguíneo, havendo antecedente familiar de luxações de repetição em sua mãe e em uma tia materna, que também é alta. Não tem antecedentes gestacionais ou perinatais dignos de nota e seu DNPM é normal. Foi submetida a correção cirúrgica de hérnia inguinal. Ao exame físico apresenta alta estatura, olhos encovados, palato alto, peito carenado superiormente e escavado inferiormente, escoliose cérvico-torácica, cúbito valgo, cifose torácica, aracnodactilia, hiper mobilidade distal., estrias e subcutâneo escasso. A avaliação radiológica evidenciou escoliose em “s” tóraco-lombar (principalmente lombar) com tendência a platispondilia lombar leve. A avaliação oftalmológica, o ecocardiograma e a prova do cianeto-nitroprussiato foram normais. A partir dos antecedentes, a hipótese diagnóstica formulada foi de síndrome de

Ehlers-Danlos tipo III, a ser confirmado por biópsia de pele com técnica específica para a análise de colágeno por microscopia eletrônica.

Figura 4.3. Heredograma do caso 5

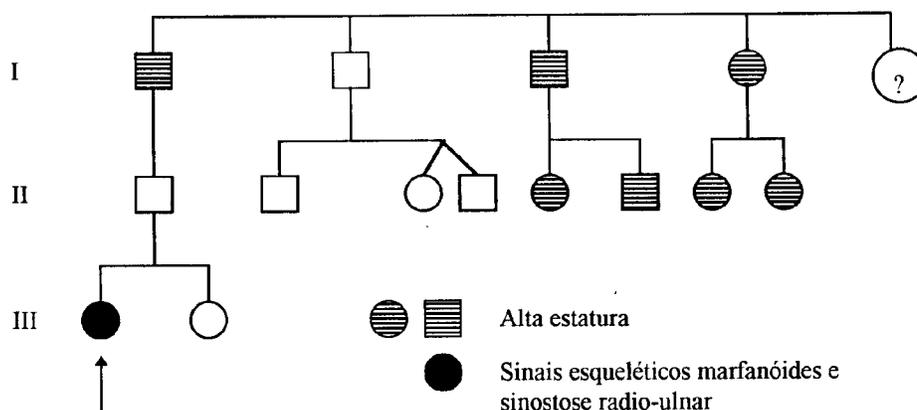


Caso 6:

F.P.B. feminino, 12 anos. Paciente encaminhada por suspeita de síndrome de Marfan, devido a apresentar alta estatura, sopro cardíaco, escoliose e deformidade de punho direito. É filha de casal jovem e não consanguíneo, havendo vários casos de alta estatura na família paterna. Tem antecedente gestacional de hemorragia e ameaça de abortamento no primeiro trimestre. Nasceu a termo, de parto normal, com peso adequado mas exibindo sinais de anóxia neonatal. Seu DNPM é normal. Ao exame físico apresenta subcutâneo escasso com índice de massa corporal abaixo do quinto percentil, face alongada, escleróticas azul-acinzentadas, palato alto, escoliose, limitação à prono-supinação direita, aracnodactilia, cúbito valgo bilateral.

Radiografias de membro superior direito e coluna evidenciaram sinostose rádio-ulnar e escoliose lombar leve. A avaliação oftalmológica foi normal e o ecocardiograma revelou CIA moderada do tipo *ostium secundum*. A prova urinária do cianeto-nitroprussiato foi normal. A cromatina X era única e presente em 20% das células analisadas. O exame de cariótipo em linfócitos do sangue periférico teve resultado 46,XX, em 30 metáfases analisadas. A partir do conjunto de sinais da paciente, não conseguimos chegar a um diagnóstico sindrômico. A presença de contratura a nível de cotovelo poderia sugerir o diagnóstico de síndrome de Beals, mas o quadro articular da paciente é mais leve que o usual nessa síndrome. Além, disso, ela não apresenta o dismorfismo de pavilhão auricular típico da entidade em questão. Uma possibilidade alternativa é de que se trate de um caso de SM não detectável pela aplicação rigorosa dos critérios de BEIGHTON et al. (1988).

Figura 4.4. Heredograma do caso 6

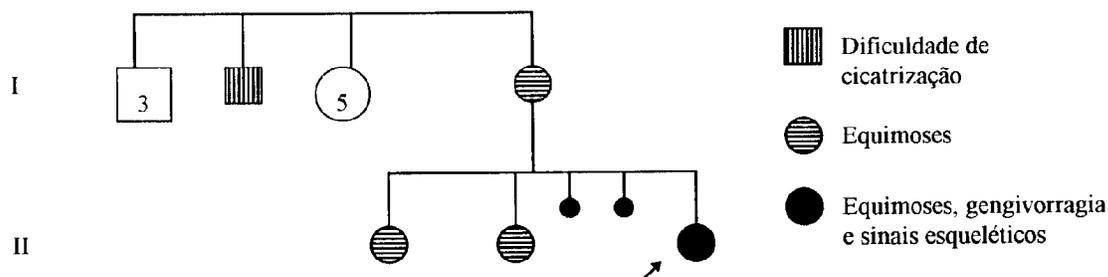


Caso 7:

P.F.S.A., feminino, 9 anos. Paciente encaminhada por prolapso mitral e deformidade óssea progressiva, para investigação diagnóstica. É filha de casal jovem e não consanguíneo, sem antecedente familiar, gestacional ou perinatal digno de nota. Seu DNPM é normal. Refere que ao iniciar a deambulação, com um ano de idade, passou a apresentar *genu valgum* bilateral e progressivo. Aos cinco anos, corrigiu cirurgicamente essa deformidade, operando as tíbias. Cerca de um ano após, a deformidade voltou, ocorrendo encurvamento também de úmeros e de pernas. Nega equimoses, dificuldade de cicatrização ou luxação. Ao exame físico apresenta alta estatura, dolicoostenomelia, face achatada, hipertelorismo, lábios grossos, filtro naso-labial apagado, palato alto, cifose e escoliose intensas, encurvamento dorsal dos úmeros, genu valgo, pés cavos, hálucos valgus e hiperextensibilidade articular extrema. Cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, triiodotironina, tetraiodotironina e hormônio estimulante da tireóide séricos foram normais, bem como o cálcio e o fósforo urinários. O inventário radiológico mostrou osteoporose, vértebras biconvexas, contorno vertebral superior e inferior irregular em vértebras lombares, ilíacos pequenos e estreitos, com pelve em forma de trapézio, encurvamento diafisário de úmeros e leve irregularidade epimetáfisária em ossos longos. A densitometria de coluna lombar mostrou processo degenerativo osteoarticular de coluna lombar e provável osteomalácia. A microscopia óssea de fragmento de ilíaco foi normal. A avaliação oftalmológica revelou alta miopia e o ecocardiograma, prolapso telemiossistólico de válvula mitral. a prova urinária do cianeto-nitroprussiato foi normal. Não foi possível, nesse caso, formular um diagnóstico de certeza. A hipótese mais aceitável, no momento, é de forma óculo-escoliótica da síndrome de Ehlers-Danlos (tipo VI), aguardando resultado de biópsia de pele com técnica específica para a análise de colágeno por microscopia eletrônica.

Caso 8:

S.N., feminino, 12 anos. Paciente encaminhada por suspeita de síndrome de Ehlers-Danlos, com história de equimoses freqüentes e sangramentos gengivais ao escovar os dentes. É filha de um casal jovem e não consanguíneo, tendo sua mãe e duas irmãs também facilidade para equimoses. Sua irmã mais velha teve que realizar histerectomia após rotura uterina durante a gestação. Sua mãe é epiléptica, tendo usado difenil-hidantoína a partir do segundo trimestre de sua gestação. Nasceu a termo, de parto normal, apresentando sinais de anóxia neonatal. Seu DNPM é normal. Ao exame físico apresenta palato alto, escoliose, lordose, *genu recurvatum*, pés planos, uma cicatriz papirácea no joelho direito e hiper mobilidade distal. O coagulograma foi normal, bem como a dosagem de fator VIII, cofator ristocetina e fator de von Willebrand. O RX de coluna mostra escoliose e diminuição moderada de densidade dos corpos vertebrais. A avaliação oftalmológica, bem como o ecocardiograma, foram normais. A prova do cianeto-nitroprussiato foi normal. O exame de cromatina X mostrou cromatina única em 20% das células analisadas. O diagnóstico é de síndrome de Ehlers-Danlos, provavelmente tipo II.

Figura 4.5. Heredograma do caso 8.**Caso 9:**

V.C.S., feminino, 19 anos. Paciente portadora de retardamento mental leve, encaminhada para esclarecimento diagnóstico. É filha de casal jovem e não consanguíneo, havendo antecedente de retardamento mental em duas primas pelo lado paterno. sem antecedentes gestacionais ou perinatais dignos de nota. Ao exame físico apresenta occipital plano, sinofre, hipertelorismo, fendas palpebrais oblíquas para cima, palato alto, escoliose, estrias, cúbito valgo, aracnodactilia, camptodactilia bilateral de segundo e terceiro quirodáctilos, assimetria de diâmetro de MMII e hiper mobilidade de membros inferiores (Prancha 4.2). O RX de coluna lombossacra mostra leve escoliose. Ao escanograma de membros inferiores não foi detectada assimetria. A avaliação oftalmológica e o ecocardiograma foram normais. A prova urinária do cianeto-nitroprussiato foi normal. O exame do cariótipo em linfócitos do sangue periférico teve resultado normal 46,XX inclusive com pesquisa negativa de sítio frágil do cromossomo X. Cumpre ressaltar que, quando

foi encaminhada à genética, com 14 anos, a paciente era bem mais magra que atualmente e apresentava aceleração de três anos na idade óssea (17 anos). Não foi possível chegar a um diagnóstico sindrômico para este caso.

Caso 10:

D.C.M., feminino, 10 anos. Encaminhada para avaliação por atraso neuropsicomotor e sinais secundários. É filha de casal jovem e não consanguíneo, sem antecedente familiar digno de nota. Sua mãe é asmática e refere várias internações por broncoespasmo durante a gestação, recebendo inclusive medicação parenteral. O parto foi cesáreo, a termo, sem intercorrências. Evolui com intenso atraso no DNPM. Aos dois anos realizou correção cirúrgica de pé torto equino-varo. Ao exame físico apresenta-se extremamente magra, com dolicoostenomelia, face alongada, hipoplasia malar, hipertelorismo, ponte nasal alta, nariz proeminente, filtro naso-labial apagado, palato alto peito escavado, hipotrofia de regiões tenar e hipotenar, genu valgo, pé planos, hipotonia e hipotrofia musculares intensas (Prancha 4.2). Seu pai tem face semelhante: alongada, com hipoplasia malar, nariz proeminente e filtro apagado. A avaliação oftalmológica e o ecocardiograma foram normais, bem como a prova do cianeto-nitroprussiato. O exame de cariótipo em linfócitos do sangue periférico foi normal (46,XX). Foram igualmente normais sorologias STORCH e CPK, LDH, TGO, TGP e γ GT. Não conseguimos, até o momento, chegar a um diagnóstico para este caso, que continua em investigação na neuropediatria da UNESP-Botucatu, aguardando vaga para tomografia computadorizada de crânio e eletroneuromiografia.

Caso 11:

F.C.S., masculino, 13 anos. Encaminhado para avaliação por hábito marfanóide e atraso no DNPM. É filho de casal jovem e não consanguíneo, referindo a mãe que o propósito tem a face semelhante à do pai, falecido, que cursou até a terceira série do primeiro grau. A gestação correu sem intercorrências, mas o parto foi distócico, necessitando-se de fórceps. O paciente apresentou sinais de anóxia neonatal, além de fratura de clavícula esquerda durante trabalho de parto, evoluindo com icterícia e fototerapia. Com 16 dias de vida foi internado por piora súbita do estado geral, sendo operado de PCA e síndrome de Wolf-Parkinson-White. Após, teve internação prolongada (90 dias) em UTI pediátrica. Evolui com atraso neuropsicomotor. Cursa atualmente a primeira série do primeiro grau com grande dificuldade, após várias repetências. Ao exame físico apresenta subcutâneo escasso, fronte larga, bossas frontais, face triangular, achatada em seu terço médio, hipertelorismo, nariz longo, filtro naso-labial curto, palato ogival, prognatismo, escápula direita alada, peito escavado e assimétrico, escoliose e cúbito valgo bilateral (Prancha 4.2). O exame oftalmológico, o ecocardiograma pós-operatório e a prova urinária do cianeto-

nitroprussiato foram normais. O exame do cariótipo em linfócitos do sangue periférico foi normal (46,XY), inclusive com pesquisa de sítio frágil do cromossomo X negativa. O RDNPM, aqui, pode eventualmente ser atribuído a fatores ambientais. Também não foi possível chegar-se a um diagnóstico sindrômico.

Casos 12, 13 e 14:

Caso 12: S.C.S., feminino, 12 anos. Paciente encaminhada por suspeita de síndrome de Marfan. É filha de pais jovens e não consangüíneos. Tem duas irmãs com quadro semelhante (casos 13 e 14) e duas irmãs e um irmão normais. Sua mãe teve ameaça de trabalho de parto prematuro em sua gestação, que todavia terminou a termo, sem intercorrências perinatais. Seu DNPM é normal. Ao exame físico apresenta dolicoestenomelia, subcutâneo escasso, face triangular e alongada, orelhas de abano, estrabismo convergente leve à esquerda, sinofre leve, asas das narinas alargadas, protrusão de maxilar superior, palato alto, escoliose e hiper mobilidade distal. A avaliação oftalmológica evidenciou luxação súpero-nasal de cristalino bilateral, e astigmatismo miópico em ambos os olhos. O ecocardiograma foi normal, bem como a prova urinária do cianeto-nitroprussiato. Os pais foram examinados e submetidos a avaliação ecocardiográfica e oftalmológica, sendo considerados normais.

Caso 13: S.F.S, feminina, 20 anos. Irmã do caso 12. Sem antecedentes gestacionais ou perinatais dignos de nota. O DNPM é normal. Ao exame físico apresenta hipoplasia do terço médio da face, orelhas rodadas, nariz proeminente, palato alto, prognatismo e aracnodactilia. A avaliação oftalmológica revelou também luxação de ambos os cristalinos, súpero-nasal, câmara anterior profunda, esferofaquia, glaucoma secundário e astigmatismo hipermetrópico composto em ambos os olhos. O ecocardiograma e a prova urinária do cianeto-nitroprussiato foram normais.

Caso 14: S.A/S, feminino, 19 anos. Irmã do caso 12. Sem antecedentes gestacionais ou perinatais dignos de nota. Seu DNPM é normal. Ao exame físico apresenta dolicoestenomelia, olhos encovados, nariz proeminente, prognatismo, palato alto, aracnodactilia, escoliose e hiper mobilidade. O exame oftalmológico revela subluxação bilateral de cristalinos para cima e iridodonesse bilaterais. O ecocardiograma e a prova urinária do cianeto-nitroprussiato foram normais.

Não fomos capazes de chegar a um diagnóstico para as irmãs. A impressão que fica é de que elas possuem sinais esqueléticos e oftalmológicos sugestivos de SM, sem todavia enquadrar-se nos critérios de BEIGHTON et al. (1988), não possuindo por outro lado um conjunto de sinais que sugira um diagnóstico sindrômico alternativo.

Casos 15, 16 e 17:

Caso 15: P.V, feminino, 22 anos. Paciente encaminhada para afastar o diagnóstico de SM por alta estatura e membros longos. Filha de pais não consanguíneos e jovens à época da concepção, possui outros dois irmãos com alta estatura (casos 16 e 17), além vários casos semelhantes pelo lado materno. Sem antecedentes gestacionais ou familiares dignos de nota, seu DNPM é bom. Ao exame físico apresenta alta estatura, dolicocefalia, palato alto, escoliose e estrias. A avaliação oftalmológica revelou apenas miopia. Foram normais o ecocardiograma, o exame de cromatina X, a prova urinária do cianeto-nitroprussiato, e as dosagens dos hormônios t3, t4, TSH, PRL, LH, FSH, testosterona e estradiol.

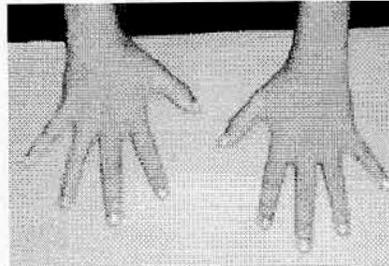
Caso 16: R,V., masculino, 21 anos. Irmão do caso 15. Sem antecedentes gestacionais ou perinatais dignos de nota e com bom DNPM. Tem antecedente de febre reumática tratada. Ao exame físico apresenta alta estatura e dolicocefalia. Foram normais a avaliação oftalmológica, o ecocardiograma, o exame de cromatinas X e Y, a prova urinária do cianeto-nitroprussiato, e as dosagens dos hormônios somatostatina C, t3, t4, TSH, PRL, LH, FSH, testosterona e estradiol.

Caso 17: F.V., masculino, 20 anos. Irmão do caso 15. Sem antecedentes gestacionais ou perinatais, apresenta bom DNPM. Ao exame físico apresenta alta estatura, dolicocefalia, face alongada, palato alto, estrias e escoliose. A avaliação oftalmológica revelou apenas miopia. Foram normais o ecocardiograma, o exame de cromatina X, a prova urinária do cianeto-nitroprussiato, e as dosagens dos hormônios t3, t4, TSH, PRL, LH, FSH, testosterona e estradiol.

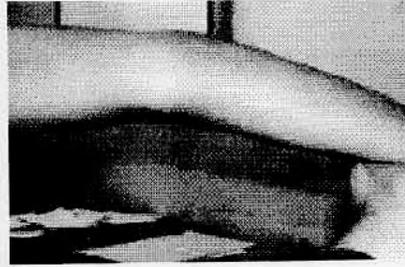
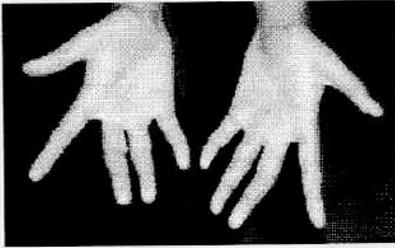
O diagnóstico formulado para os três irmãos foi de alta estatura familiar.

Pranchas 4.2: Fotografias de e alguns pacientes do grupo II: quadros marfanóides.

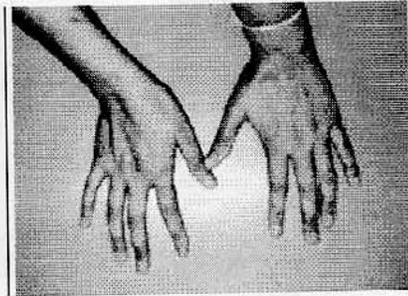
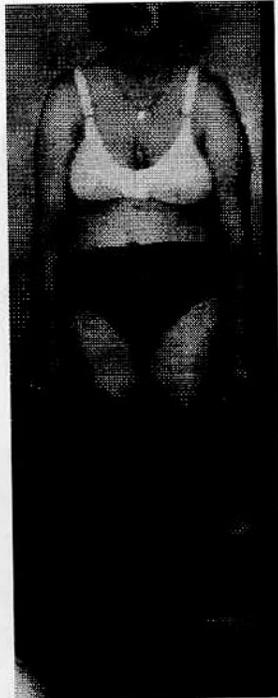
Caso 2:



Caso 7:



Caso 9:



Caso 10:



Caso 11:



4.1.2.3 Antropometria:

Dos 17 pacientes marfanóides, 47% apresentavam alta estatura e igual número dolicostenomelia.

O escore z médio para a estatura foi de 1,10, com desvio padrão de 1,52; para o peso a média foi de 0,21 z e o desvio padrão de 1,53 z. Já a relação segmento superior/segmento inferior apresentou escore médio de -1,08 e desvio padrão de 1,79, enquanto que o perímetro cefálico apresentou escore médio de 0,08 e desvio padrão de 1,37. (Tabela 4.7)

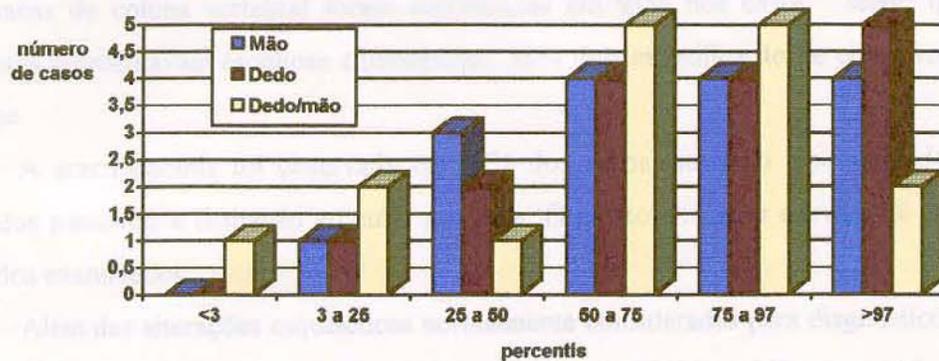
O índice de massa corporal situou-se abaixo do quinto percentil (pacientes 2, 3 e 6) em três dos 12 casos em que foi possível defini-lo (Gráfico 4.4). O seu valor absoluto médio foi de 17,86, com desvio padrão de 4,24, variando portando de 12,09 a 25,05.

Observou-se a presença de mãos grandes em 25% dos pacientes (4/16) e dedos médios acima do percentil 97 também em 25% (4/16). Já o índice dedo médio/mão foi anormalmente alto em 2 pacientes (12,5%) e anormalmente baixo em um (6%). (Gráfico 4.3)

Tabela 4.7. Escores z de peso, estatura, segmento superior/segmento inferior (SS/SI), perímetro cefálico e valores absolutos do índice estatura/envergadura (h/e) e do índice de massa corporal dos pacientes marfanóides (grupo II).

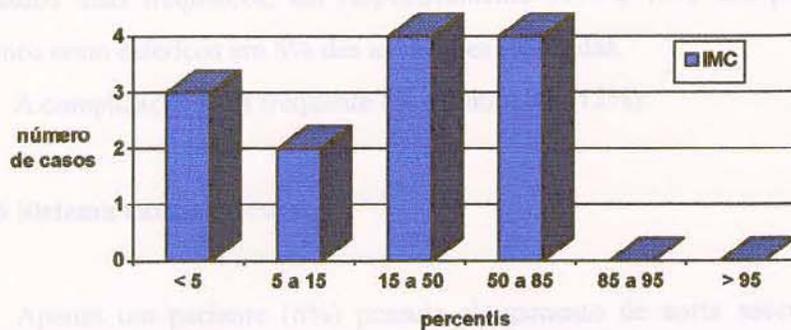
	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Peso	12	0,21	1,63	-2,49	3,23
Estatura	15	1,10	1,51	-1,31	3,83
SS/SI	15	-1,08	1,79	-4,52	1,72
Perímetro cefálico	15	0,08	1,37	-3,00	2,00
Índice de massa corporal	12	17,86	4,24	12,09	25,05
h/e	15	96,73	2,87	93,00	102,00
Índice cefálico	15	96,63	4,51	87,50	103,00

Gráfico 4.3. Distribuição em faixas de percentil do comprimento da mão, dedo médio e índice dedo médio/mão em pacientes marfanóides (grupo II).



4.1.3.5 Avaliação oftalmológica:

Gráfico 4.4. Distribuição em faixas de percentil para o índice de massa corporal em pacientes marfanóides (grupo II).



4.1.2.4 Sistema musculoesquelético:

Deformidades torácicas combinadas ou isoladas ocorreram em 35% dos pacientes, sendo que 29% deles apresentavam peito escavado, 6% peito carenado e 6% assimetria torácica. Anomalias de coluna vertebral foram encontradas em 91% dos casos, sendo que 91% dos pacientes apresentavam escoliose clinicamente, 38% tinham retificação de cifose torácica e 18% lordose.

A aracnodactilia foi observada em 47% dos casos, havendo hiper mobilidade distal em 41% dos pacientes e limitação articular em 18%. O palato alto e/ou estreito foi encontrado em 71% dos examinados

Além das alterações esqueléticas normalmente consideradas para diagnóstico (Beighton et al, 1988), ocorreram : cúbito valgo (24%), pés planos (24%) e háluces grandes e/ou valgus (12%). 65% dos pacientes exibiam, também, algum dismorfismo facial, sendo que 47% apresentavam a face alongada e 6% aparentavam de dolicocefalia.

4.1.2.5 Avaliação oftalmológica:

A luxação do cristalino era perceptível ao exame físico, pelo sinal da iridodonese, em 12% dos casos. Também à inspeção, 12% dos pacientes exibiam escleróticas azuladas.

A propedêutica oftalmológica armada revelou que a miopia e a luxação de cristalino eram os achados mais freqüentes, em respectivamente 35% e 18% dos pacientes marfanóides. Os cristalinos eram esféricos em 8% das avaliações realizadas.

A complicação mais freqüente foi o glaucoma (12%).

4.1.2.6 Sistema cardiovascular:

Apenas um paciente (6%) possuía alargamento de aorta ascendente, que evoluiu para aneurisma de aorta abdominal, aneurisma dissecante e óbito durante a realização deste trabalho. O prolapso de válvula mitral foi achado em 23% das avaliações. Algum grau de incontinência ou insuficiência mitral associado foi notado em 6% dos casos. Apenas um caso (6%) apresentava arritmia.

4.1.2.7 Outros sistemas:

Sete de 17 pacientes (41%) exibiam estrias e 6% tinham história clínica de hérnia inguinal operada. De nossa amostra, 4 pacientes (24%) apresentavam algum grau de dificuldade de aprendizado e um (6%) tinha hiperatividade. Nenhum deles apresentou manifestações pulmonares diagnósticas para SM.

4.1.2.8 Comparação entre os grupos I e II:

Embora o grupo seja na realidade heterogêneo, um denominador comum entre os casos foi a necessidade de se afastar o diagnóstico de síndrome de Marfan.

Quanto à avaliação antropométrica, os dois grupos diferiram significativamente apenas na frequência de mãos acima do percentil 97 (Tabela 4.7). No sistema musculoesquelético, dentre os sinais cuja frequência diferiu significativamente entre os grupo I e II, destacam-se pela maior incidência no grupo de SM a aracnodactilia, a hipermobilidade distal, as anomalias torácicas (principalmente peito carenado), a retificação de cifose torácica e a ocorrência de pés planos (Tabelas 4.7 e 4.8).

A única diferença significativa entre os grupos quanto à avaliação ocular foi a frequência muito mais alta de luxação de cristalinos no grupo I (tabela 4.9). Já em relação ao sistema cardiovascular, os pacientes com SM tiveram significativamente mais dilatação de aorta ascendente, insuficiência aórtica, insuficiência mitral, prolapso mitral e prolapso tricúspide que os pacientes marfanóides/grupo II (tabela 4.10).

Nos outros sistemas avaliados, não houve diferença significativa entre a frequência dos sinais nos grupos I e II (tabela 4.11).

Na tabela 4.12, os sinais que diferiram em frequência nos grupos I e II podem ser analisados quanto à sua especificidade, sensibilidade e valores preditivos positivo e para o diagnóstico de síndrome de Marfan.

Tabela 4.7. Comparação entre as freqüências de sinais musculoesqueléticos e dados antropométricos entre os grupos I e II

	<i>F absoluta</i> <i>grupo I</i>	<i>F relativa</i> <i>grupo I</i>	<i>F absoluta</i> <i>grupo II</i>	<i>F relativa</i> <i>grupo II</i>	<i>P</i>
SINAIS DIAGNÓSTICOS					
Aracnodactilia	19/23	82%	8/17	47%	0,0422
Dolicostenomelia	16/22	72%	8/17	47%	0,1929
Deformidade torácica	20/23	91%	6/17	35%	0,0023
Peito escavado	12/23	45%	5/17	29%	0,2644
Peito carenado	11/23	45%	1/17	6%	0,0120
Assimetria torácica	4/23	18%	1/17	6%	0,2799
Palato alto e estreito	20/23	86%	12/17	71%	0,3791
Alta estatura	9/23	39%	8/17	47%	0,8588
Hipermobilidade distal	20/23	91%	7/17	41%	0,0066
Anomalias de col. vertebral	21/23	91%	11/17	65%	0,0931
Escoliose	21/23	91%	11/17	65%	0,0931
Lordose	4/23	18%	2/17	12%	0,4891
Retificação cifose	7/23	32%	0/17	0%	0,0131
Protrusão acetabular					
Contraturas	1/23	5%	3/17	18%	0,1972
SINAIS NÃO-DIAGNÓSTICOS					
Cubito valgo	2/24	8%	4/17	24%	0,1819
Pés planos	16/24	67%	4/17	24%	0,0064
Hálux grande e/ou valgo	6/24	25%	2/17	12%	0,2173
DADOS ANTROPOMÉTRICOS					
Mão > P97	17/21	81%	4/16	25%	0,0003
Dedo Médio > P97	13/21	62%	5/16	31%	0,1295
Índice Mão/dedo médio >P97	1/21	5%	2/16	12,5%	0,3964
Índice de Massa Corporal > P5	11/17	65%	3/11	27%	0,1217

Tabela 4.8. Comparação entre as frequências de sinais craniofaciais entre os grupos I e II

	<i>F absoluta</i> <i>grupo I</i>	<i>F relativa</i> <i>grupo I</i>	<i>F absoluta</i> <i>grupo II</i>	<i>F relativa</i> <i>grupo II</i>	<i>P</i>
SINAIS CRANIOFACIAIS	17/24	71%	11/17	65%	0,6779
Dolicocefalia	5/24	21%	1/17	6%	0,5455
Fronte larga e/ou abaulada	4/24	17%	1/17	6%	0,2978
Orelhas de abano	2/24	8%	1/17	5%	0,6300
Face alongada	16/24	67%	8/17	47%	0,1929
Hipoplasia malar	7/24	29%	2/17	13%	0,3455
F. palpebrais antimongolóides	4/24	17%	0/17	0%	0,1049
Hipertelorismo	4/24	17%	3/17	18%	0,7346
Nariz proeminente	3/24	12,5%	3/17	18% ⁰	0,4880
Filtro longo e/ou apagado	4/24	17%	4/17	24%	0,8837
Retrognatismo	3/24	12,5%	0/17	0%	0,1899
Prognatismo	4/24	17%	3/17	18%	0,7346

Tabela 4.9. Comparação entre as frequências de sinais oculares entre os grupos I e II

	<i>F absoluta</i> <i>grupo I</i>	<i>F relativa</i> <i>grupo I</i>	<i>F absoluta</i> <i>grupo II</i>	<i>F relativa</i> <i>grupo II</i>	<i>P</i>
SINAIS DIAGNÓSTICOS					
Luxação de cristalino	18/24	75%	3/17	18%	0,0096
Miopia	11/24	46%	6/17	35%	0,7240
Globo ocular alongado	-	-			
Córnea achatada	-	-			
Descolamento de retina	1/24	4%	0/17	0%	0,5854
OUTROS SINAIS					
Escleróticas azuladas	3/24	12,5%	2/17	12%	0,6651
Hipopigmentação iridal	0/24	0%	0/17	0%	
Ceratocono	0/24	0%	0/17	0%	
Iridodonese	6/24	25%	2/17	12%	0,5134
Esferofaquia	2/24	8%	1/17	6%	0,6300
Catarata	4/24	17%	0/17	0%	0,3366
Glaucoma	3/24	12,5%	2/17	12%	0,6651
Estrabismo	2/24	8%	0/17	0%	0,3725

Tabela 4.10. Comparação entre as freqüências de sinais cardiovasculares entre os grupos I e II

	<i>F absoluta</i> <i>grupo I</i>	<i>F relativa</i> <i>grupo I</i>	<i>F absoluta</i> <i>grupo II</i>	<i>F relativa</i> <i>Grupo II</i>	<i>P</i>
SINAIS DIAGNÓSTICOS					
Dilatação de a. ascendente	19/24	79%	1/17	6%	0,00001
Dissecção aórtica	3/24	12,5%	1/17	6%	0,4447
Insuficiência aórtica	8/24	33%	0/17	0%	0,0077
Insuficiência mitral	12/24	50%	1/17	6%	0,008
Calcificação mitral	1/24	4%	0/17	0%	0,5854
Prolapso mitral	21/24	87,5%	4/17	24%	0,00014
Aneurisma de a. abdominal	NA	NA	1/17	6%	
Arritmia	4/24	17%	1/17	6%	0,2978
Endocardite	1/24	4%	0/17	0%	0,5854
OUTROS SINAIS					
Prolapso tricúspide	6/24	25%	0/17	0%	0,0299
Insuficiência tricúspide	3/24	12,5%	0/17	0%	0,1899
Cardiomegalia	5/24	21%	0/17	0%	0,0567

Tabela 4.11. Comparação entre as freqüências de sinais em diversos sistemas - grupos I e II.

	<i>F absoluta</i> <i>grupo I</i>	<i>F relativa</i> <i>grupo I</i>	<i>F absoluta</i> <i>grupo II</i>	<i>F relativa</i> <i>grupo II</i>	<i>P</i>
PULMONAR					
Pneumotórax espontâneo	0/24	0%	0/17	0%	
Bolhas pulmonares apicais	0/24	0%	0/17	0%	
TEGUMENTAR					
Estrias	10/24	42%	7/17	41%	0,7716
Hérnia inguinal	3/24	12,5%	1/17	6%	0,4447
Outras hérnias	1/24	4%	0/17	0%	0,5854
SNC					
Ectasia de duramáter					
Meningomielocele lombossacra					
Dificuldade de aprendizado	5/24	21%	4/17	24%	0,8592
Hiperatividade	1/24	4%	1/17	6%	0,6634

Tabela 4.12. Sensibilidade, especificidade e valores preditivo e negativo de vários sinais clínicos para o diagnóstico de SM em relação ao grupo II

<i>Sinal</i>	<i>Sensibilidade</i>	<i>Especificidade</i>	<i>VP+</i>	<i>VP-</i>
Aracnodactilia	86%	76%	70%	69%
Deformidade torácica	86%	47%	76%	78%
Peito carenado	50%	94%	50%	94%
Hipermobilidade	86%	59%	74%	77%
Retificação da cifose torácica	30%	100%	100%	48%
Pés planos	66%	76%	80%	62%
Mão > P97	80%	75%	81%	75%
Ectopia Lentis	75%	82%	80%	70%
Dilatação de aorta	79%	94%	95%	48%
Prolapso Mitral	87%	76%	84%	75%
Ins. Aórtica	33%	100%	100%	53%
Ins. mitral	50%	91%	92%	45%

4.2 Dados Laboratoriais:

Cariótipo em linfócitos do sangue periférico:

O exame de cariótipo em linfócitos de sangue periférico por bandamento G foi realizado nos pacientes em que havia alguma evidência de déficit intelectual (casos 9, 10 e 11), e em uma paciente com sinostose radio-ulnar (caso 6), para se afastar a hipótese diagnóstica de síndrome do triplo X, sendo em normal em todos.

4.3 Padrão de Perfil Metacarpofalangeano:

4.3.1 PPMF médio do grupo I:

Utilizando radiografias de mão de 21 pacientes do grupo I, obteve-se um gráfico de PPMF médio para pacientes com síndrome de Marfan (Gráfico 4.5). No anexo 4 o leitor irá encontrar os gráficos de PPMF de cada um dos caso do grupo I, bem como a tabela de valores do PPMF médio obtido.

No grupo II não foi realizado o cálculo do PPMF médio, visto este grupo ser nosologicamente heterogêneo. Os PPMFs de cada paciente marfanóide podem ser encontrados pelo leitor no anexo 4.

4.3.2 Comparação do PPMF médio do grupo I com a literatura:

O PPMF médio obtido para o grupo I apresenta semelhança tão marcante com o obtido por DIJKISTRA et al (1994) que dispensaria o estudo de correlação para verificar a similaridade de curvas (Gráfico 4.5). Entretanto, foi calculada a correlação, e o valor de r obtido foi de 0,7845 ($p < 0,001$). A diferença básica entre as curvas está na média de escores z para os 19 ossos, que foi de 1,69 no grupo I e de 3,19 na amostra de DIJKISTRA et al (1994), deslocando a curva deste último para cima. De resto, as curvas possuem basicamente os mesmos pontos culminantes e depressões.

4.3.3 Correlação entre os PPMFs do grupo I e o PPMF médio do grupo I:

De 21 casos do grupo I em que foi possível calcular o PPMF, apenas os casos 3 e 6 não se correlacionaram significativamente com o PPMF médio do grupo ($r_c = 0,46$) - Tabela 4.13.

4.3.4 Correlação entre os PPMFs do grupo II e o PPMF médio obtido no grupo I:

Dos 16 casos em que foi possível obter o PPMF no grupo II, apenas os dos casos 1, 6 e 13 mostraram correlação significativa com o PPMF médio obtido no grupo I ($r_c = 0,46$) - Tabela 4.14.

Gráfico 4.5. PPMF médio para SM obtido a partir de 21 radiografias do grupo I comparado ao obtido em 14 pacientes por DIJKISTRA et al. (1994).

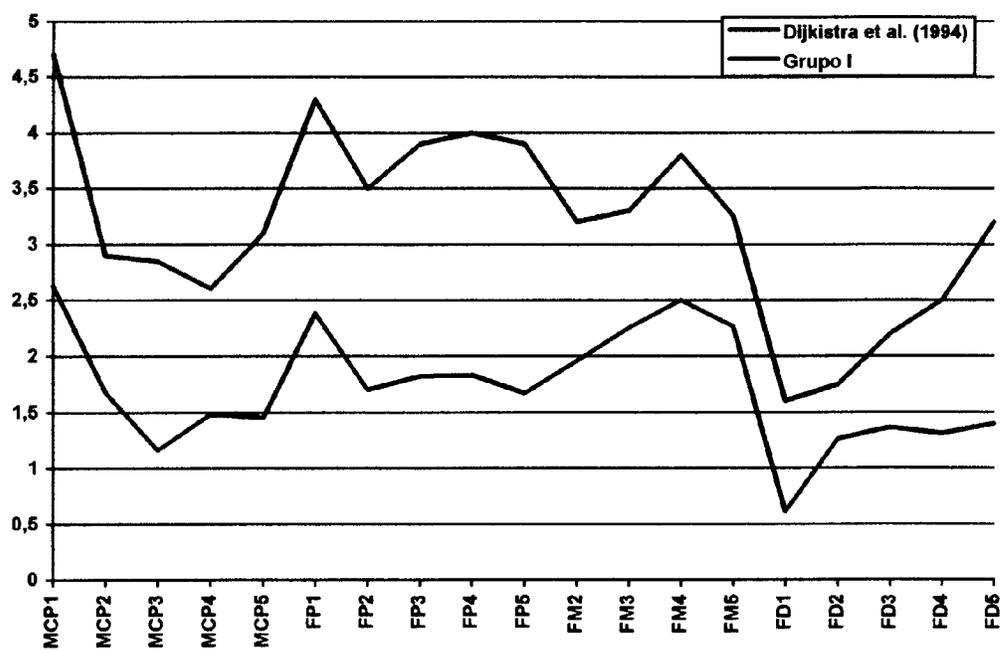


Tabela 4.13. Correlação entre PPMF médio para SM (grupo I) x pacientes com SM (grupo I).

<i>Caso</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
1	0,62	< 0,01
2	0,68	< 0,001
3	0,05	não significativo
4	0,75	< 0,001
5	0,58	< 0,01
6	0,03	não significativo
7	0,73	< 0,001
8	0,71	< 0,001
9	0,74	< 0,001
10	0,84	< 0,001
11	0,77	< 0,001
12	0,68	< 0,01
13	0,83	< 0,001
14	0,73	< 0,001
16	0,49	< 0,05
18	0,49	< 0,05
19	0,71	< 0,001
20	0,65	< 0,01
21	0,54	< 0,05
22	0,51	< 0,05
24	0,84	< 0,001

Tabela 4.14 Correlação entre o PPMF médio para SM (grupo I) x pacientes marfanóides(grupo II).

	<i>r</i>	<i>P</i>
1	0,50	< 0,05
2	0,21	não significativo
3	0,28	não significativo
4	0,36	não significativo
5	0,30	não significativo
6	0,50	< 0,05
7	0,06	não significativo
8	0,05	não significativo
9	0,23	não significativo
10	- 0,62	não significativo
11	0,39	não significativo
12	0,09	não significativo
13	0,56	< 0,05
14	- 0,05	não significativo
15	0,06	não significativo
17	0,30	não significativo

4.3.5 Avaliação da utilização do PPMF no diagnóstico diferencial de pacientes com SM e quadros marfanóides:

Em nossa amostra, a correlação entre o PPMF de um dado paciente e o PPMF médio para SM obtido mostrou sensibilidade de 90%, especificidade de 81%, valor preditivo positivo de 86% e valor preditivo negativo de 87% em relação ao diagnóstico clínico de síndrome de Marfan pelos critérios diagnósticos de BEIGHTON et al., 1988 (tabela 4.15).

Tabela 4.15. Cálculo da sensibilidade, especificidade e valores preditivo positivo e negativo da correlação com o PPMF da síndrome de Marfan em relação ao diagnóstico de SM pelos critérios de BEIGHTON et al. (1988).

	SM	Marfanóide
Correlação +	19	3
Sem correlação	2	13

Sensibilidade = 90% /Especificidade = 81%

Valor preditivo positivo = 86 % /Valor preditivo negativo = 87%

5 DISCUSSÃO

No decorrer deste trabalho, deparamo-nos com praticamente todas as dificuldades associadas à avaliação e ao atendimento de pacientes com SM e/ou quadros marfanóides descritas na literatura. De todos os problemas envolvidos, o mais difícil de transpor nos pareceu a implantação de uma mentalidade multidisciplinar na abordagem desses pacientes. O atendimento, fragmentado entre várias especialidades com pouco ou nenhum contato entre si, acaba prejudicando não apenas o seguimento clínico, mas também o fluxo de informações sobre a doença e o diagnóstico precoce. A idade média de atendimento, em torno dos 18 anos no grupo I e 16 anos no grupo II reflete, de forma indireta, o atendimento tardio a esses casos no nosso meio.

Um dos fatores que deveriam influir no diagnóstico precoce da SM é a presença de antecedente familiar, já que um parente mais idoso afetado chamaria a atenção mais cedo sobre o paciente. Ocorre que a frequência de casos isolados no grupo I foi de 43%, mais alta que os 14% a 30% preconizados por PYERITZ & MCKUSICK (1979). Essa frequência, entretanto, é bem próxima da encontrada num trabalho realizado na África do Sul em VILJOEN & BEIGHTON onde, entre 33 pacientes com SM, foram encontrados 42,5 % de casos isolados. Note-se que tanto o presente trabalho quanto o desses autores foram realizados em países do terceiro mundo, enfrentando presumivelmente dificuldades semelhantes em relação à não resposta à convocação de familiares para exame (por motivos sociais) e ao acesso aos meios diagnósticos.

Analisando nossa amostra sob outro aspecto, a razão de sexo entre pacientes com SM foi de 1:1 no grupo I, de acordo com o esperado para uma doença de transmissão autossômica dominante. Já no grupo II essa proporção se aproximou de 1:3, mas isso não foi valorizado em virtude da heterogeneidade nosológica encontrada entre esses pacientes.

Assim como VILJOEN & BEIGHTON (1990), também enfrentamos problemas em relação ao diagnóstico de pacientes marfanóides não portadores de SM pois, de 17 pacientes do grupo II, 41% ficaram sem diagnóstico. Os autores citados, bastante experientes em doenças hereditárias do tecido conjuntivo, não foram capazes de chegar a um diagnóstico sindrômico em 50% de 33 casos. Nossos dados também concordam quanto ao subgrupo diagnóstico mais comum entre marfanóides, o de indivíduos altos e de biotipo longilíneo, responsáveis por 50% dos casos da amostra desses autores e por 24% da nossa.

Os sinais musculoesqueléticos da síndrome de Marfan são pistas preciosas para o diagnóstico clínico, uma vez que são eles que chamarão inicialmente a atenção do clínico que presta atendimento primária à população para a possibilidade de o paciente ser portador de SM. Nesse sentido, nossos dados com relação às manifestações esqueléticas de síndrome de Marfan

pouco divergem dos trabalhos anteriores, sendo encontrados, em ordem decrescente de frequência, escoliose, hipermobilidade distal, deformidade torácica, palato alto, mãos grandes, aracnodactilia, dolicostenomelia, índice de massa corporal abaixo de quinto percentil, dedos médios longos, alta estatura, retificação de cifose torácica, háluces grandes ou valgos, lordose, cúbito valgo e índice dedo médio/mão acima do percentil 97.

Além de dolicocefalia e face alongada, vários outros sinais craniofaciais ocorreram numa frequência inferior a 20%. Na maioria das vezes, esses sinais estavam associados em um mesmo paciente (Anexo 2), o que nos leva a pensar que, em alguns casos, o surgimento de uma “face marfanóide” faça parte do efeito pleiotrópico do gene para SM. Tal face surgiria, como nos caso dos membros, de um padrão de crescimento privilegiado (aqui no sentido vertical), e constituir-se-ia de face alongada, hipoplasia malar, fendas palpebrais antimongolóides, hipertelorismo, nariz proeminente, filtro longo e/ou apagado e retro ou prognatismo.

É interessante ressaltar que os achados desfazem algumas idéias comuns em relação à SM, correntes em nosso serviço. Primeiramente, a alta estatura não é um sinal comum na SM, estando presente em menos da metade dos pacientes. Além disso, o índice dedo médio:mão acima do percentil 97, comumente utilizado em nosso serviço para definir a presença ou não do sinal clínico aracnodactilia, mostrou-se inútil nesse sentido, estando presente em apenas 5% dos casos de SM. Como a frequência deste sinal no grupo I (82%) está dentro do esperado na literatura, esse achado reforça a idéia de que a definição de aracnodactilia é, eminentemente, subjetiva.

Inicialmente, a alta frequência de escoliose (91%), significativamente maior que em PYERITZ E MCKUSICK (1979), chegou a impressionar. Todavia, a comparação com um trabalho mais recente, que se atinha especificamente à frequência e tratamento da escoliose na SM (JOSEPH et al., 1992) comprovou que a escoliose tem uma ocorrência realmente alta na síndrome em questão.

A frequência de deformidades torácicas, bem como de palato alto e estreito no grupo I situaram-se muito acima das propostas por PYERITZ E MCKUSICK (1979). Não sabemos como explicar essas discrepâncias, a não ser por diferença de examinador. Enquanto tendemos a considerar esses sinais presentes quando a deformidade era mínima, não dispomos de informações sobre a partir de qual grau de deformidade esse sinal seria considerado presente por PYERITZ & MCKUSICK (1979).

Infelizmente, se os sinais esqueléticos são os que mais chamam a atenção diagnóstica sobre a síndrome de Marfan, são também eles os maiores responsáveis pela confusão diagnóstica em relação aos quadros marfanóides. PYERITZ (1990) assinala que, à exceção de escoliose grave, todos são pouco específicos. Ou seja: a partir dos sinais musculoesqueléticos, abre-se um amplo leque de diagnósticos diferenciais. Entretanto, em nossa amostra, pacientes do grupo de síndrome

de Marfan apresentaram mais freqüentemente anomalias torácicas (principalmente peito carenado), retificação de cifose torácica, mãos acima do percentil 97, hipermobilidade distal, aracnodactilia e pés planos.

Embora a nível de atenção primária a luxação de cristalino possa passar despercebida (especialmente se houver pouco reflexo sobre a acuidade visual), em hospitais de atendimento terciário, como o são os HCs da UNICAMP e UNESP, a utilidade diagnóstica da avaliação oftalmológica é inegável. Nesse sentido, os achados oftalmológicos no grupo de SM foram quase que totalmente superponíveis aos da literatura correlata, ocorrendo, em ordem decrescente de freqüência, luxação de cristalinos, miopia, iridodonesse, catarata, escleróticas azuladas, glaucoma, esferofaquia, estrabismo e descolamento de retina.

O único achado inesperado foi a alta freqüência de catarata entre nossos pacientes. Uma possível explicação para esse fato seria a atração exercida pela excelência do atendimento a pacientes com catarata na UNICAMP, que é um centro de referência nacional em cirurgia nessa área. Em relação ao diagnóstico diferencial com os quadros marfanóides, o único sinal que se provou útil foi justamente o mais freqüente, a luxação de cristalino.

A dilatação de aorta ascendente é o que poderíamos chamar de um “assassino silencioso”. Como já dito na introdução, é dificilmente detectável por outros meios que não o ecocardiograma e pode ser totalmente assintomática até que sua evolução já esteja bem adiantada. Nesse sentido, a avaliação do sistema cardiovascular nos pacientes com SM é importante como ferramenta de manutenção de qualidade de vida. Nossos pacientes nada diferiram dos dados previamente publicados em relação aos sinais diagnósticos para SM. Ocorreram, em ordem decrescente de freqüência, prolapso mitral, dilatação de raiz aórtica, insuficiência mitral, insuficiência aórtica, arritmias, calcificação mitral e endocardite.

Encontramos, contudo, prolapso de valva tricúspide em um quarto dos casos, acompanhado de insuficiência dessa valva em metade deles. Até o momento, esse achado nos parece um dado novo, pois não achamos referência a ele na literatura, e provavelmente dever-se-ia à melhoria do padrão técnico dos aparelhos de ecocardiograma com o passar do tempo.

Determinante importante na morbidade e mortalidade dos pacientes com SM, o comprometimento cardiovascular mostrou-se também um dos sistemas que mais tem a oferecer, em sinais de importância, ao diagnóstico diferencial com quadros marfanóides. Os pacientes com SM tiveram, em nossa amostra, significativamente mais dilatação de aorta ascendente, prolapso de válvula mitral, insuficiência aórtica e insuficiência tricúspide que os pacientes do grupo II.

A idéia de que pacientes portadores de SM são totalmente normais no que se refere ao desenvolvimento neuropsicomotor é, como já vimos na introdução, errada. Comprovamos no grupo I a presença de dificuldade leve de aprendizado e hiperatividade, como em HOFMANN et al.

(1988). Ocorre que poucos profissionais das áreas de psicologia (e mesmo de genética) têm conhecimento dessa faceta da doença, o que pode levar à abordagem de alunos portadores de SM que apresentem dificuldades escolares.

A importância da avaliação tegumentar é mínima para o diagnóstico da SM e para o diferencial com quadros marfanóides. Nossos pacientes com SM tiveram estrias e história de hérnia inguinal em frequências (baixas) próximas às descritas previamente, e sem diferenças em relação ao grupo de quadros marfanóides. Nosso trabalho concorda com a literatura também quanto à raridade das manifestações pulmonares da SM.

Embora não figurasse dentro dos objetivos ou metodologia deste trabalho, não podemos deixar de ressaltar que impressionou-nos a alta frequência de pacientes com SM que exibiam, ao RX de coluna, sinais de diminuição de densidade óssea (87%). No único trabalho em que encontramos menção específica ao assunto (JOSEPH et al., 1992), a frequência de osteoporose vertebral foi de 15%. A avaliação foi subjetiva e realizada em radiografias com técnica não padronizada, de modo que esses resultados não têm, na verdade, valor enquanto estudo de quadro clínico. Uma vez que a osteoporose pode influenciar significativamente a morbidade dos pacientes em relação ao sistema musculoesquelético, fica aqui a sugestão de um trabalho posterior com densitometria para a correta avaliação de densidade óssea na SM.

Além da avaliação clínica convencional, pretendemos com esse trabalho iniciar a busca de novas ferramentas para o diagnóstico da SM. Dentro desse contexto encaixa-se a pesquisa do PPMF. Apesar da diferença de média nos escores em função da idade, o formato das curvas de PPMF para SM obtidas por nós e por DIJKSTRA et al. (1994) é, basicamente, o mesmo, e apresenta correlação altíssima, com r superior a 0,80. A diferença entre o valor médio de escores z no grupo I e DIJKSTRA et al. (1994) advém, provavelmente, do fato de que esses autores utilizaram pacientes de uma faixa etária restrita (3 a 7 anos), enquanto nossa amostra apresenta distribuição etária mais ampla.

Como o diagnóstico em tenra idade não é a regra na síndrome de Marfan, é de se deduzir que os pacientes desses dois autores possuísem manifestações esqueléticas da SM mais marcantes, que refletir-se-iam no maior crescimento dos ossos da mão como um todo, deslocando para cima a curva de PPMF. Como já assinalado por POZNANSKI et al. (1972), medidas de PPMF de um mesmo paciente, tomadas em idades diferentes podem, por vezes, diferir na média dos escores Z , mas o formato da curva continua basicamente o mesmo, mantendo os mesmos pontos culminantes e depressões.

Em nossa amostra, a correlação entre o PPMF de um dado paciente e o PPMF médio para SM obtido mostrou, em relação ao diagnóstico de síndrome de Marfan pelos critérios de BEIGHTON et al. (1988), sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo

negativo comparáveis aos dos sinais descritos como maiores para a síndrome, tais como a luxação de cristalino e a dilatação aórtica.

Os casos falsos negativos (apenas 2) são facilmente explicáveis pela expressividade variável da doença. Já em relação aos 3 casos falsos positivos, os resultados merecem um pequeno parêntese: enquanto o caso 1 tem sua etiologia bem definida (APKD), não foi possível chegar ao diagnóstico no caso 6. Trata-se de uma paciente que possui sinais esqueléticos fortemente sugestivos de SM (inclusive um baixo índice de massa corporal) mas que, pelos critérios correntes, não poderia ser classificada como portadora da doença. Por outro lado, não exibe um conjunto de sinais que sugira um diagnóstico alternativo. Na mesma situação encontra-se o caso 13, que além de manifestações esqueléticas compatíveis com síndrome de Marfan apresenta ainda luxação de cristalinos. Novamente, trata-se de uma paciente sem sinais adicionais que indiquem um outro diagnóstico. Não seriam esses casos “falsos negativos” dos critérios atuais? Nesse sentido, a extensão da casuística de PPMF poderia indicar, no futuro, a necessidade de se revisar alguns pontos dos critérios internacionais para o diagnóstico de SM (BEIGHTON et al., 1988).

Especulações a parte, nos parece que, pelos dados coletados até o momento e pela revisão feita na literatura, a análise isolada do quadro clínico para o diagnóstico de SM chegou a seu limite, enquanto que a análise molecular ainda não logrou desenvolvimento suficiente para seu uso cotidiano. Desse modo, técnicas de investigação alternativas podem contribuir para melhorar nossa capacidade de diagnóstico em relação a esta doença. O PPMF provou ser uma ferramenta útil para o diagnóstico diferencial entre a SM e quadros marfanóides, principalmente se utilizado em conjunto com a análise detalhada do quadro clínico, especialmente direcionada para os sistemas musculoesquelético, ocular e cardiovascular.

6 CONCLUSÕES

A utilização de um protocolo clínico específico, direcionado para os critérios de BEIGHTON et al. (1988), mostrou-se bastante útil na investigação diagnóstica e no acompanhamento clínico de pacientes com síndrome de Marfan. A avaliação de pacientes marfanóides pelo mesmo protocolo permitiu definir, em relação a nossa amostra, os sinais clínicos de maior importância para o diagnóstico diferencial com a síndrome de Marfan. Pacientes com SM tiveram, mais frequentemente, anomalias torácicas (principalmente peito carenado), retificação de cifose torácica, mãos acima do percentil 97, hiper mobilidade distal, aracnodactilia, pés planos, luxação de cristalinos, dilatação de aorta ascendente, prolapso de válvula mitral, insuficiência aórtica e insuficiência mitral que os pacientes marfanóides.

O PPMF médio para pacientes brasileiros portadores de síndrome de Marfan por nós obtido mostrou uma curva de padrão bem definido. Esse padrão, por sua vez, apresentou uma alta correlação com o observado por DIJKSTRA et al. (1994) entre pacientes holandeses portadores dessa mesma síndrome.

O PPMF obtido demonstrou-se adequado como auxiliar no diagnóstico diferencial entre a síndrome de Marfan e outros quadros marfanóides: a correlação entre o PPMF de dado paciente de nossa amostra e o PPMF para a síndrome de Marfan mostrou sensibilidade de 90%, especificidade de 81%, valor preditivo positivo de 86% e valor preditivo negativo de 87% em relação ao diagnóstico clínico de SM pelos critérios de BEIGHTON et al. (1988).

7 RESUMO

A síndrome de Marfan é uma doença autossômica dominante decorrente de mutações no gene da fibrilina (FBN1), proteína estrutural do tecido conjuntivo. Vários sistemas são afetados: esquelético, muscular, cardiovascular, ocular, pulmonar e o sistema nervoso central. Apresenta expressividade bastante variável e o seu diagnóstico é essencialmente clínico. Esses fatos, aliados ao grande número de síndromes marfanóides descritas, pode levar a dificuldades diagnósticas. O Padrão de Perfil Metacarpofalangeano (PPMF) é um método radiológico que possibilita a visualização gráfica da relação entre os comprimentos dos ossos longos das mãos, expressa em escores Z, tendo sido utilizado no diagnóstico de diversas síndromes, incluindo um relato em pacientes holandeses com a síndrome de Marfan (DIJKISTRA et. al., 1994).

Neste estudo o autor teve como objetivo a definição do PPMF em pacientes com síndrome de Marfan brasileiros e avaliar sua utilidade no diagnóstico diferencial com outros quadros marfanóides.

Foi realizada a avaliação clínica e radiológica em 24 pacientes com síndrome de Marfan e 17 pacientes marfanóides, definidos pelos critérios de BEIGHTON et al. (1988). Os pacientes com síndrome de Marfan não diferiram dos pacientes descritos na literatura mundial quanto à frequência dos sinais clínicos. Os sinais mais importantes para o diagnóstico diferencial com as síndromes que apresentam quadros marfanóides foram aracnodactilia, hiper mobilidade distal, deformidades torácicas (especialmente *pectus carinatum*), retificação da cifose torácica, pés planos, luxação de cristalino, dilatação da aorta ascendente, prolapso mitral e insuficiência aórtica e mitral.

O PPMF médio dos pacientes com síndrome de Marfan neste estudo não diferiu do relatado por DIJKISTRA et. al. (1994), mostrando um alto índice de correlação. Os PPMF individuais dos pacientes com síndrome de Marfan e com quadros marfanóides foram correlacionados com o PPMF médio obtido para a síndrome de Marfan, tendo os resultados apresentado alta sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo para a síndrome de Marfan quando diagnosticada pelos critérios de BEIGHTON et al. (1988). Os casos falsos positivos eram pacientes que, supostamente, teriam formas leves da síndrome de Marfan, com exceção de um paciente que era portador de PKDA, sendo nos três casos indicado um acompanhamento clínico cuidadoso.

8 SUMMARY

Marfan syndrome is an autosomic dominant disease due to mutations in the fibrillin gene (FBN1), a connective tissue protein. Several systems are affected: skeletal, cardiovascular, ocular, pulmonar and central nervous system, but it shows striking variable expressivity that results in diagnostic difficulties, as diagnosis is predominantly clinic, and there are several marfanoid syndromes reported. Metacarpofalangean Pattern Profile (PPMF) is a radiological method that allows a graphic visualization of the 19 long handbones length interrelations, as a Z scores, that has been used for the clinical diagnosis of several syndromes, including but one report for Marfan syndrome in Dutch patients (DIJKISTRA et al. , 1994).

In this study the author aimed to define PPMF in Marfan syndrome brazilian patients and evaluate it's utility in the diferential diagnosis with other marfanoid syndromes.

Clinical and radiologic examination was performed in 24 Marfan syndrome and 17 marfanoid syndrome patients, classified by Beighton's criteria (BEIGHTON et al., 1988).Brazilian Marfan patients didn't differ to those reported by other authors as to the frequency of clinical signs. The most important signs in the diferential diagnosis with marfanoid patients were found to be arachnodactyly, distal hypermobility, chest deformities (specially *pectus carinatum*), retification of the toracic kyphosis, flat feet, lens dislocations, aortic root dilatation, mitral valve prolapse and aortic and mitral insufficiency .

The mean pattern profile of Marfan patients in this study did not differ from the one reported by DIJKISTRA et al (1994), showing a very high correlation index. PPMF from each Marfan and Marfanoid patient was correlated to the mean PPMF of Marfan patients showing high sensibility and specificity, as well as high positive and negative predictive values for Marfan Syndrome as diagnosed by Beighton's criteria. False positive cases were patients that probably present an incomplete Marfan syndrome, with one exeption that was a PKDA patient, cases that are sure candidates to a carefull follow-up.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHARD, C. - Arachnodactylie. Bulletins et Memoires de la Societe Medicale Hôpital (Paris). 19: 834-840, 1902. *apud* PARISH, 1987. (*op.cit*)
- ARCHIBALD, R.M.; FINBY, N.; DE VITO, F. - Endocrine Significance of Short Metacarpals. Journal of Clinical Endocrinology, 19:1312-1322, 1959.
- ARMELIN, E.; DEL CASTILLO, J.M.; MELLO, O.H. - Metodologia. In: Ecocardiografia. São Paulo, Panamed Editorial, 1981, p. 17-30.
- ARN, P.H.; SCHERE, L.R.; HALLER, J.A.; PYERITZ, R.E. - Clinical Outcome of Pectus Excavatum in Marfan Syndrome and in the General Population. Journal of Pediatrics, 115:954-958, 1989.
- ARROYO, M.A.; WEAVER, D.D.; BEALS, R.K. - Congenital Contractural Arachnodactyly. Report of Four Additional Families and Review of the Literature. Clinical Genetics, 27: 570 - 581, 1985.
- BAER, R.W.; TAUSIG, H.B.; OPPENHEIMER, E.H. - Congenital Aneurismal Dilatation of the Aorta Associated with Arachnodactyly. Bulletins of the Johns Hopkins Hospital, 72: 309-331, 1943.
- BANKIER, A.; JENSEN, F.; KOZLOWSKI, K.; ROGERS, M. ; SILLENCE, D.O. - P.O.S.S.U.M. - Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations, Version 3.5. The Murdoch Institute for Research into Birth Defects, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia, 1992.
- BEIGHTON, P. Did Marfan Delineate his Syndrome? American Journal of Medical Genetics, 32: 250, 1989.

- BEIGHTON, P.; DE PAEPE, A.; DANKS, D.; FINIDORI, G.; GEDDE, D.T.; GOODMAN, R.; HALL, J.G.; HOLLISTER, D.W.; HORTON, W.; MCKUSICK, V.A.; OPITZ, J.M.; POPE, F.M.; PYERITZ, R.E.; RIMOIN, D.L.; SILLENCE, D.; SPRANGER, J.W.; THOMPSON, E.; TSIPOURAS, P.; VILJOEN, D.; WINSHIP, I.; YOUNG, I. - International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. American Journal of Medical Genetics, 29:581-594, 1988.
- BEIGUELMAN, B. - Citogenética Humana. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1982.
- BIRCH, J.G. & HERRING, J.A. - Spinal Deformity in Marfan Syndrome. Journal of Pediatric Orthopaedics, 7(5): 546-552, 1987.
- BLANTON, S.H.; SARFARASI, M.; EIBERG, H.; DE GROOTE, J.; FARNDON, P.; KILPATRICK, M.; CHILD, A.H.; POPE, F.M.; PELTONE, L.; FRANCOMANO, C.A.; BOILEAU, C.; KESTON, M.; TSIPOURAS, S. - An Exclusion Map of Marfan Syndrome. Journal of Medical Genetics, 27: 73-77, 1990.
- BOERGER, F. - Uber Zwei von Arachnodaktyllie. Zeitschrift für Kinderheilkunde, 12:161-164, 1914. *apud* PYERITZ, 1990 (*op. cit.*).
- BOLANDE, R.P. & TUCKER, A.S. - Pulmonary Emphysema and other Cardio-respiratory Lesions as Part of the Marfan Abiotrophy. Pediatrics, 33:356, 1964.
- BROWN, O.R.; DE MOTTS, H.; KLOSTER, F.E. - Aortic Root Dilatation and Mitral Valve Prolapse in Marfan's Syndrome: an Echocardiographic Study. Circulation, 52: 651-657, 1975.
- BUTLER, M.G.; KITTUR, S.; HERSH, J.H.; HORNSTEIN, L. - Metacarpophalangeal Pattern Profile Analysis in Sotos Syndrome. American Journal of Medical Genetics, 20:625-630. 1985.
- BUTLER, M.G.; GALE, M.G.; MEANEY, F.G.; WADLINGTON, W.B.; ROBINOW, M. - Metacarpophalangeal Pattern Profile Analysis in Robinow Syndrome. American Journal of Medical Genetics, 27: 219-233, 1987a.
- BUTLER M.G.; GALE, D.D.; MEANEY, L.J. - Metacarpophalangeal Pattern Profile Analysis in Diastrophic Dysplasia. American Journal of Medical Genetics, 28:685-689, 1987b.

- BUTLER, M.G.; FLETCHER, M.; GALE, D.D.; MEANEY, F.J.; MCLEOD, D.R.; FAGAN, J.; CARPENTER, N.J. - Metacarpophalangeal Pattern Profile Analysis in Fragile X Syndrome. American Journal of Medical Genetics, 31: 767-773, 1988a.
- BUTLER, M.G.; RAME, L.J.; WADLINGTON, W.B. - Acrodysostosis: Report of 13 Year Old Boy with Review of Literature and Metacarpophalangeal Pattern Profile Analysis. American Journal of Medical Genetics, 30: 971-980, 1988b.
- CADLE, R.G.; FALACE, P.B.; HALL, B.D.; PYERITZ, R.E. - Marfan Syndrome: a Study of Clinical variability in the Largest Known Marfan Kindred. American Journal of Medical Genetics, 32: 239, 1989.
- CERNACH, M.C.S.P.; PEREZ, A.B.A.; BRUNONI, D. - Aplicação de Novos Métodos Diagnósticos na Síndrome de Pradder-Willi. Ciência e Cultura, 40 (suplem.): 815, 1988.
- CHILD, J.S.; PERLOFF, J.K.; KAPLAN, S. - The Hearth of the Matter: Cardiovascular Involvement in Marfan's Syndrome. Journal of the American College of Cardiology, 14(2): 429-431, 1989.
- CLEARY, E.G. & GIBSON, M.A. - Elastin Associated Microfibrills and Microfibrillar Proteins. International Review in Connective Tissue Research, 10: 79-209, 1983. *apud* RAMIREZ et al., 1993. (*op.cit.*).
- CROSS, H.E. & JENSEN, A.D.. Ocular Manifestations in the Marfan Syndrome and Homocystinuria. American Journal of Ophthalmology, 75(3), 405-420, 1973.
- DAISH,P.; HARDMAN, M.J.; LAMONT, M.A. - Hydrocephalus, tall stature, joint laxity and kyphoscoliosis: a new inherited disorder of connective tissue?. Journal of Medical Genetics, 26: 51-54. 1989.
- DIETZ, H.C.; CUTTING, G.R.; PYERITZ R.E.; MASLEN, C.L.; SAKAI, L.Y.; CORSON, G.M.; PUFFENBERGER, E.G.; HAMOSH, A.; NATHAKUMAR, E.J.; KURRISTIN, S.M.; STETTEN, G.; MEYERS, D.A.; FRANCOMANO, C.A. - Marfan Syndrome Caused by a Recurrent de Novo Missense Mutation in the Fibrillin Gene. Nature, 352: 337-339, 1991.

- DIETZ, H.C.; PYERITZ, R.E.; PUFFENBERGER, E.G.; KENDZIOR, R.J.; CORSON, G.M.; MASLEN, C.L.; SAKAI, L.Y.; FRANCOMANO, C.A.; CUTTING, G.R. - Marfan Phenotype Variability in a Family Segregating a Missense Mutation in the Epidermal Growth Factor-Like Motif of the Fibrillin Gene. Journal of Clinical Investigation, 86: 1674-1680, 1992a.
- DIETZ, H.C.; SARAIVA, J.; PYERITZ, R.E.; CUTTING, G.R.; FRANCOMANO, C.A. - Clustering of Fibrillin (FBN1) Missense Mutations in Marfan Syndrome Patients at Cysteine Residues in EGF-LIKE Domains. Human Mutation, 1: 366-374, 1992b.
- DIETZ, H.C.; VALLE, D.; FRANCOMANO, C.A.; KENDZIOR, R.J. JR; PYERITZ, R.E.; CUTTING, G.R. The Skipping of Constitutive Exons in Vivo Induced by Nonsense Mutations. Science: 259: 680-683, 1993a.
- DIETZ, H.C.; MCINTOSH, I.; SAKAY, L.Y.; CORSON, G.M.; CHALBERG, S.C.; PYERITZ, R.E.; FRANCOMANO, C.A. - Four Novel FBN1 Mutations: Significance for Mutant Transcript Level and EGF-Like Domain Calcium binding in the Pathogenesis of Marfan Syndrome. Genomics, 17: 468-475, 1993b.
- DIJKISTRA, P.F. & VENEMA, H.W. - Metacarpophalangeal Pattern Profiles: Q-Score for Ages From Birth to 7 Years. American Journal of Medical Genetics, 40: 107-114, 1991.
- DIJKISTRA, P.F. & VENEMA, H.W. - Metacarpophalangeal Pattern Profiles: Q-Score for Ages 3 Years to Adult With Epiphyses: an Update. American Journal of Medical Genetics, 43: 1041-1043, 1992.
- DIJKISTRA, P.F.; COLE, T.R.P.; OORTHIUS, J.W.E.; VENEMA, H.W.; OOSTING, J.; NOCKER, R.E.T. - Metacarpophalangeal Pattern Profile Analysis in Sotos and Marfan Syndrome. American Journal of Medical Genetics, 51: 55-60, 1994.
- ETTER, L.E. & GLOVER, L.P. - Arachnodactyly Complicated by Dislocated Lens and Death from Rupture of Dissecting Aneurism of the Aorta. Journal of the American Medical Association, 123: 88-89, 1943.
- FEINGOLD, M. & BOSSER, W.H. - Normal values for selected physical parameters: an aid to syndrome delineation. Birth Defects: Original Article Series, X, 13, 1974.

- FRYNS, J.P. & BUTIENS M. - X-Linked Mental Retardation With Marfanoid Habitus. American Journal of Medical Genetics, 28: 267-274, 1987.
- FRAGOSO, R. & CANTÚ J.M. - A new psychomotor retardation syndrome with peculiar facies and marfanoid habitus. Clinical Genetics, 25: 187-190, 1984.
- FRYNS, J.P. & CHRZANOWSKA, K. - Mucosal Neuromata syndrome (MEN type IIb (III)). Journal of Medical Genetics, 25: 703-706, 1988.
- FURLONG, J. & KURCZINKI, T.W. - New Marfanoid Syndrome With Craniosynostosis. American Journal of Medical Genetics, 26:599-604, 1987.
- GARN, S.M.; HERTZOG, K.; POZNASKY, A.K. - Metacarpophalangeal Length in the Evaluation of Skeletal Malformations. Radiology, 105:375-381, 1972.
- GEFFERTH, K. - Metrische Auswertung der Kurzen Röhrenknochen der hand von der Geburt bis zum Ende der Pubertät: Längenmasse. Acta Paediatrica of the Academy of Sciences of Hungary, 13: 117-124), 1972. *apud* POZNANSKI, 1974. (*op. cit.*)
- GODFREY, M.; MENASHE, V.; WELEBER, R.G.; KOLER, R.D.; BIGLEY, R.H.; LOVRIEN, E.; ZONANA, J.; HOLLISTER, D.W. - Cosegregation of Elastin Associated Microfibrillar Abnormalities with the Marfan Phenotype in Families. American Journal of Human Genetics, 46: 652-660, 1990.
- GODFREY, M.; VANDERMARK, N.; WANG, M.; VELINOV, M.; WARGOWSKI, D.; TSIPOURAS, P.; HAN, J.; BECKER, J.; ROBERTSON, W.; DROSTE, S.; RAO, V.H. - Prenatal diagnosis and a Donor Splice Mutation in Fibrillin in a family with Marfan Syndrome. American Journal of Human Genetics, 53: 472-480, 1993.
- GORLIN R.J.; COHEN, M.M.; LEVIN, L.S. - Syndromes of the Head and Neck. 3rd edn, New York, Oxford Medical Publications, 1990.
- HALAL, F. & PREUS, M. - The Hand Profile in Lange Syndrome: Diagnostic Criteria. American Journal of Medical Genetics, 3: 317-323, 1979.

- HALL, J.G. - Arachnodactily, Contractural Beals Type. In: Buyse, M.L. - Birth Defects Encyclopedia. Cambridge, BlackWell Scientific Publications, 1990. p 174 -175.
- HALL, J.; PYERITZ, R.E.; DUDGEON, L. - Pneumothorax in the Marfan Syndrome: Prevelence and Therapy. Annals of Thoracic Surgery, 37: 500-504, 1984
- HENNEKAN, R.C.M. - Metacarpophalangeal Pattern Profile Analysis in Rubinstein-Taybi. American Journal of Medical Genetics, suppl. 6: 48-50, 1990.
- HEWETT, D.R.; LYNCH, J.R.; SMITH, R.; SYKES, B.C. - A Novel Fibrillin Mutation in Marfan Syndrome Which Could Disrupt Calcium Binding of The Epidermal Growth Factor-Like Module. Human Molecular Genetics, 2: 475-477, 1993.
- HOFMAN, K.J.; BERNHARDT, B.; PYERITZ, R.E. - Marfan Syndrome: Neuropsychologic Aspects. American Journal of Medical Genetics, 31: 331-338, 1988.
- HOLLISTER, D.W.; GODFREY, M.; KEENE, D.R.; SAKAI, L.Y.; PYERITZ, R.E. - Immunohistologic Abnormalities of the Microfibrillar-Fiber System in the Marfan Syndrome. The New England Journal of Medicine, 323: 152-159, 1990
- HOSENFELD, D. - IBM-PC Compatible Software for Stablising Metacarpophalangeal Pattern Profiles. Clinical Genetics, 39:396-400, 1991.
- INGEMARSSON, S. & FENGER, K. Metacarpophalangeal Relations ein 21 Danish Patients with Acondroplasia. Danish Medical Bulletin, 35:104-107, 1988.
- JOSEPH, K.N.; KANE, H.A.; MILNER, R.S.; STEG, N.L.; WILLIAMSON JR., M.B.; BOWEN, R.J. - Orthopedic Aspects of the Marfan Syndrome. Clinical Orthopaedics and Related Research, 277: 251-261, 1992.
- KAINAKULEN, K.; PULKKINEN, L.; SAVOLAINEN, A.; KAITILA, I.; PELTONEN, L. - Location on Chromossome 15 of the Gene Defect Causing Marfan Syndrome. The New England Journal of Medicine, 323: 935-939 1990.

- KAINAKULEN, K.; SAKAY, L.Y.; CHILD, A.; POPE, F.M.; PUHAKKA, L.; RYHANE, L.; PALOTIE, A.; KAITILA, I.; PELTONEN, L. - Two Mutations in Marfan Syndrome Resulting in Truncated Fibrillin Polypeptides. Proceedings of The National Academy of Sciences (USA), 89: 5917-5921, 1992.
- KEENEY, A.H. - Ocular examination: basis and technique. 2 ed. Saint Louis, The C.V. Mosby Company, 1971, 308 p.
- KUHLMAN, J.E.; SCOTT JR, W.W.; FISHMAN, E.K.; PYERITZ, R.E.; SIEGELMAN, S.S. - Acetabular Protusion in the Marfan Syndrome. Radiology, 164(2): 414-417, 1987.
- LEE, B.; GODFREY, M.; VITALE, E.; HORL, H.; MATTEL, M.G.; SARFARAZI, M.; TSIPOURAS, P.; RAMIRES, F.; HOLLISTER, D. - Linkage of Marfan Syndrome and a Phenotypically Related disorder to Two Different Fibrillin Genes. Nature, 352: 330-334, 1991.
- MC WILLIAMS, W.G. & MAUMENEEE, I.H. - Retinal Detachment in the Marfan Syndrome. American Journal of Medical Genetics, 32: 241, 1989.
- MAGENIS, R.E.; MASLEN, C.L.; SMITH, L.; ALLEN, L.; SAKAI, L.Y. - Localizations of fibrillin (FBN) Gene to Chromosome 15, Band q21.1. Genomics, 11(2): 346-351, 1991.
- MAGID, D.; PYERITZ, R.E.; FISHMAN, E.K. - Musculoskeletal Manifestations of the Marfan Syndrome: Radiologic Features. American Journal of Roentnology, 155:99-104, 1990.
- MARFAN, A.B. - Un Cas de Deformation Congénitale des Quatres Membres, Plus Pronoucée aux Extrémités, Charaterissé Par l'Alongement des Os, Avec un Certain Degré d'Aminicissement. Bulletins et Memoires de la Societé Medicales Hôpital (Paris), 13: 220-226, 1896. *apud* PYERITZ, 1990. (*op.cit*).
- MARQUES, R.M.; MARCONDES, E.; BERQUÓ, E.; PRANDY, R.; YUNES, J. - Crescimento e Desenvolvimento Pubertário em Crianças e Adolescentes Brasileiros. São Paulo, Editora Brasileira de Ciências, 1982.

MARSALESE, D.L.; MOODIE, D.S.; VACANTE, M.; LYTLE, B.W.; GILL, C.C.; STERBA R.; COSGROVE D.M.; PASSALACQUA M.; GOORMASTIC, M.; KOVACS, A. - Marfan's Syndrome: Natural History and Long-Term Follow-Up of Cardiovascular Involvement. Journal of the American College of Cardiology, 14(2):422-428, 1989.

MAUMENEFF, J.H. - The Eye in Marfan Syndrome. Transactions of the American Ophtalmology Society, 79: 684-733, 1981.

MASLEN, C.L.; CORSON, G.M.; MADDOX, G.B.; GLANVILLE, R.W.; SAKAI, L.Y. - Partial Sequence of a Candidate gene for the Marfan Syndrome. Nature, 352:334-337, 1991.

MCKUSICK, V.A. - The Cardiovascular aspects of Marfan Syndrome: a Heritable Disorder of Connective Tissue. Circulation, 11: 321-341, 1955.

MCKUSICK V.A. - The Marfan Syndrome. In: Heritable Disorders of Connective Tissue, 4th. edn. St Louis, Mosby, 1972, pgs. 61-223..

MECHAM, R.P. & HEUSER, J.E. - The Elastic fiber. In Cell Biology of the Extracelular Matrix, 2nd. ed.(ed. Hay ED), Plenum Publishing Co., New York, pp 79-109, 1991. *apud* RAMIREZ et al., 1993. (*op. cit*).

MILEWICZ, D.M.; PYERITZ, R.E.; CRAWFORD, E.S.; BYERS, P.H. - Marfan Syndrome: Defective Synthesis, Secretion, and Extracellular matrix Formation of Fibrillin by Cultured Dermal Fibroblasts. Journal of Clinical Investigation, 89: 76-86, 1992.

MORCILLO, A.M. & LEMOS-MARINI S.H.V. - SICRES: Sistema para análise de dados de crescimento, versão 1.0. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas,.

MORETTI-FERREIRA, D. - Macrossomias na infância: estudo genético-clínico de 32 portadores de macrossomia associada a síndromes dismórficas. São Paulo, 1995. tese de Doutorado, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, 166 p.

- MURDOCH, J.L.; WALKER, A.B.; HALPERN, B.L.; KUZMA, J.W.; MCKUSICK, V.A. - Life expectancy and causes of death in the Marfan Syndrome. The New England Journal of Medicine, 286(15): 804-808, 1972.
- NELHAUS, G. - Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and Interracial graphs. Pediatrics, 41: 106-114, 1968.
- OWENS, D.K. & SOX, H.C. - Medical Decision making: Probabilistic Medical Reasoning. In: SHORTLIFFE, E.H.; PERREALT, L.E.; WIEDERHOLD, G.; FAGAN, L.M. - Medical Informatics: Computer Applications in Health Care. Reading, Massachusetts, USA, Addison-Wesley Publishing Company, 1990, p. 70-116.
- PARISH, J.G. - Skeletal Hand Charts in Inherited Connective Tissue Disorders. Journal of Medical Genetics, 4: 227-238, 1967.
- PEREIRA, L.; D'ALESSIO, M.; RAMIREZ, F.; LYNCH, J.R.; SYKES, B.; PANGILLINAN, T.; BONADIO, J. - Genomic Organization of the Sequence Coding for Fibrillin, the Defective Gene Product in Marfan Syndrome. Human Molecular Genetics, 2(7): 961-968, 1993.
- PEREIRA, L.; LEVRAN, O.; RAMIREZ, F.; LYNCH, J.R.; SYKES, B.; PYERITZ, R.E.; DIETZ, H. - A Molecular Approach to Stratification of Cardiovascular Risk in Families With Marfan's Syndrome. The New England Journal of Medicine, 331(3): 148-153, 1994.
- POZNANSKI, A.K.; GARN, S.M.; NAGY, J.M.; GALL JR. J.C. - Metacarpophalangeal Pattern Profiles in the Evaluation of Skeletal Malformations. Radiology, 104: 1-11, 1972.
- POZNANSKI, A.K. - "The Hand in Radiologic Diagnosis". Philadelphia: Saunders, 1974, pp 24-37.
- PYERITZ, R.E. - Pleyotropy Revisited: Molecular Conceptions of a Classic Concept. American Journal of Medical Genetics, 34:124-134, 1989a.
- PYERITZ, R.E. - Conference Report: First International Symposium on the Marfan Syndrome. American Journal of Medical Genetics, 32:233-238. 1989b.

- PYERITZ, R.E. - Marfan Syndrome. In: Emery A. Principles and Practice of Medical Genetics, 2nd. edn., Oxford Medical Publications, London, pgs. 1047-1063, 1990.
- PYERITZ, R.E. & MCKUSICK, V.A. - The Marfan Syndrome: Diagnosis and Management. The New England Journal of Medicine, 300:772-777, 1979.
- PYERITZ, R.E. & WAPPEL, M.A. - Mitral Valve Dysfunction in the Marfan Syndrome: Clinical and Echocardiographic Study of Prevalence and Natural History. The American Journal of Medicine, 74: 797-807, 1983.
- PYERITZ, R.E. & FRANCKE, U. - Conference Report: The Second International Symposium on the Marfan Syndrome. American Journal of Medical Genetics, 47 127-135, 1993.
- PYERITZ, R.E.; MURPHY, E.A.; LIN, S.J.; ROSSEL, E.M. - Growth and Anthropometrics in the Marfan Syndrome, In: Papadatos, C.J. & Bartsocas, C.S., eds. Endocrine Genetics and Genetics of Growth, 1st edn. New York, Alan R. Liss, 1985, pgs 355-366.
- PYERITZ, R.E.; FISHMAN, E.K.; BERNHARDT, D.A.; SIEGELMAN, S.S. - Dural Ectasia Is a Common Feature of the Marfan Syndrome. American Journal of Human Genetics, 43: 726-732, 1988.
- RAMIREZ, F.; PEREIRA, L.; ZHANG, H.; LEE, B. - The Fibrillin-Marfan Syndrome Connection. BioEssays, 15(9): 589-593, 1993.
- ROBBINS, P.R.; MOE, J.H.; WINTER, R.B. - Scoliosis in Marfan's Syndrome. The Journal of Joint and Bone Surgery, 57-A(30): 358-368, 1975.
- SAKAY, L.Y.; KEENE, D.R.; ENGVALL, E. - Fibrillin, A New 350-Kd Glycoprotein, Is a Component of Extracellular Microfibrils. The Journal of Cell Biology, 103: 2499-2509, 1986.
- SHORES, J.; BERGER, K.R.; MURPHY, E.A.; PYERITZ, R.E. - Progression of Aortic Dilatation and Benefit of Long-Term β - Adrenergic Blockade in Marfan's Syndrome. The New England Journal of Medicine, 330(19): 1335-1341, 1994.

- SHPRINTZEN, R.J. & GOLDBERG, R.B. - Craniosynostosis-Arachnodactyly-Hernias. In: Buyse ML. Birth Defects Encyclopedia, Cambridge: BlackWell Scientific Publications, 1990. P 466 - 467.
- SINCLAIR, R.J.G.; KITCHIN, A.H.; TURNER, R.W. - The Marfan Syndrome. Quarterly Journal of Medicine, 29: 19-46, 1960.
- SISK, H.E.; ZAHKA, K.G.; PYERITZ, R.E.. - The Marfan Syndrome in Early Childhood: Analysis of 15 Patients Diagnosed at Less Than 4 Years of Age. American Journal of Cardiology, 52: 353-358, 1983.
- STEINBERG. I. - A Simple Screening Test for the Marfan Syndrome. American Journal of Roentnology, Radium Therapy and Nuclear Medicine, 97: 118-124, 1966.
- SUN B.Q.; ZHANG, K.Z.; TSUNG, O.C.; LI, S.L.; LU, B.X.; ZHANG, Z.B. WANG, W. - Marfan Syndrome in China: a Collective Review of 564 Cases Among 98 Families. American Heart Journal, 120(4):934-948, 1990.
- TEMPLE, I.K. - Stickler's Syndrome. Journal of Medical Genetics, 26:119-126. 1989.
- TSIPOURAS, P.; SARFARASI, M.; DEVI, A.; WIFFENBACH, B. - Marfan Syndrome is Closely Linked to a Marker on Chromosome 15q1.5→q2.1. Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 88: 4486-4488, 1991.
- TSIPOURAS, P.; DEL MASTRO, R.; SARFARAZI, M.; LEE, B.; VITALE, E.; CHILD, A.; GODFREY, M.; DEVEREUX, R.B.; HEWLETT, D.; STEINMANN. B.; VILJOEN, D.; SYKES, B.; KILPATRICK, M.; RAMIREZ, F.; AND THE INTERNATIONAL MARFAN COLABORATIVE STUDY -. Genetic Linkage of the Marfan Syndrome, Ectopia Lentis, and Congenital Contractural Arachnodactyly to the Fibrillin Genes on Chromossomes 15 and 5. The New England Journal of Medicine, 326: 905-908, 1992.
- TSIPOURAS, P. - Marfan syndrome: a mistery solved. Journal of Medical Genetics, 29:73-74, 1992.

- VETTER, V.; MAYERHOFER, R.; LANG, D.; V. BERNATH, G.; BLANKE, M.B. - The Marfan syndrome - analysis of growth and cardiovascular manifestation. European Journal of Pediatrics, 149: 452-456, 1990.
- VICTORICA, B.E. - Mitral valve Prolapse. In: Buyse ML. Birth Defects Encyclopedia, Cambridge: BlackWell Scientific Publications, 1990. pp 1151 -1152.
- VILJOEN, D. & BEIGHTON, P. - Marfan Syndrome: a Diagnostic Dilemma. Clinical Genetics, 37:417-422, 1990.
- WALTER, B.A. & MURDOCH, J.L. - The Wrist Sign: A Useful Physical Finding in the Marfan Syndrome. Archives of Internal Medicine, 126: 276-277, 1970.
- WEVE, H. - Uber Arachnodaktyllie. Archiv. Augenheilkunde, 104: 1-46, 1931. *apud* MCKUSICK, 1972. (*op. cit.*)
- WINTER, R. & BARAITSER, M. - L.D.D.B. - London Dysmorphology Database. Londres, Oxford Medical Databases, 1993.
- WOERNER, E.M. & ROYALTY, K. - Marfan Syndrome: What You Need to Know. Postgraduate Medicine, 87(5): 229-236, 1990
- YOUNGER, K.A.; CHILD, A.; WILSON, A.G. - Is the Metacarpal Sign Useful in the Diagnosis of Marfan Syndrome? American Journal of Medical Genetics, 47: 160, 1993.

**ANEXO 1:
Protocolos utilizados**

FICHA DE ATENDIMENTO E VERIFICAÇÃO
AMBULATÓRIO DE HÁBITOS MARFANÓIDES

DATA: ___/___/____. HC/RG: _____ SAG/DGM: _____

I. IDENTIFICAÇÃO:

NOME: _____
 IDADE: _____ DATA DE NASCIMENTO: ___/___/___
 LOCALIDADE: _____ ESCOLARIDADE: _____
 PROFISSÃO: _____
 ENDEREÇO: _____
 TELEFONE: _____ ENCAMINHADO POR: _____

I. MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO:

DIAGNÓSTICO DE SD. MARFAN () FAMILIAR DE AFETADO ()
 SUSPEITA DE SD. MARFAN () OUTROS () _____

ALTERAÇÃO CARDIOLÓGICA () _____
 ALTERAÇÃO OFTAMOLÓGICA () _____
 ALTERAÇÃO ESQUELÉTICA () _____
 ALTERAÇÃO NEUROLÓGICA () _____

II. DADOS GESTACIONAIS:

III. PARTO E RN:

PESO: _____ (P) ESTATURA _____ (P) PC _____ (P)
 PT _____ (P) APGAR: _____
 CHORO _____ CIANOSE _____ SUCÇÃO: _____
 TÔNUS: _____

IV. DNPM: NORMAL () ATRASADO () ? ()
 DM () DIF. APRENDIZADO () HIPERATIVIDADE ()

OBS.: _____

V. ANTECEDENTES MÓRBIDOS:

VI. HISTÓRIA FAMILIAL

QUADRO MARFANÓIDE: _____

DM _____ **OUTRAS ANOMALIAS** _____

CONSANGUINIDADE PARENTAL SIM() _____ **NÃO ()** _____

IRMANDADE

HERE. TIPO NOME ID. SEX. SINAIS

PROLE

PAIS

HEREDOGRAMA:

VI. EXAME FÍSICO:**BIOMETRIA:**

PESO: _____ (P)
ESTATURA: _____ (P) **ENVERGADURA:** _____ (P) **ES/EN** _____ ()
SG.IN. _____ (P) **SEG. SUP.:** _____ (P) **S/I.:** _____ (P)
PC: _____ (P) **DAP:** _____ **DBP:** _____ **IC:** _____ (P)
DICE: _____ (P) **DICI:** _____ (P) **PT:** _____ (P)
MÃO: _____ (P) **DEDO MÉDIO:** _____ (P) **DM/MÃO:** _____ (P)

CRITÉRIOS DE PYERITZ

	SIM	NÃO
E - ESQUELETO:		
E1 - ARACNODACTILIA	()	()
E2 - DOLICOSTENOMELIA	()	()
E3 - PEITO ESCAVADO	()	()
CARENADO	()	()
E4 - PALATO ALTO	()	()
E5 - ALTA ESTATURA	()	()
E6 - HIPERMOBILIDADE	()	()
E7 - ESCOLIOSE	()	()
LORDOSE	()	()
E8 - PROTRUSÃO ACETABULAR	()	()
E9 - CONTRATURAS	()	()
O - OCULAR:		
O1 - ECTOPIA LENTIS - MAIOR	()	()
O2 - Córnea ACHATADA	()	()
O3 - GLOBO ALONGADO	()	()
O4 - DESC. RETINA	()	()
O5 - MIOPIA	()	()
C - CARDIOVASCULAR:		
C1 - AUMENTO AORTA ASC.- MAIOR	()	()
C2 - DISSECÇÃO AÓRTICA - MAIOR	()	()
C3 - INSUF. AÓRTICA	()	()
C4 - INSUF. MITRAL	()	()
C5 - CALCIFIC. MITRAL	()	()
C6 - PROLAPSO MITRAL	()	()
C7 - AN. AORTA ABD.	()	()
C8 - ARRITMIA	()	()
C9 - ENDOCARDITE	()	()
P - PULMONAR:		
P1 - PNEUMOTÓRAX ESP.	()	()
P2 - BOLHAS APICAIS	()	()
T - TEGUMENTO:		
T1 - ESTRIAS	()	()
T2 - HÉRNIA INGUINAL	()	()
T3 - OUTRAS HÉRNIAS	()	()
S - SNC:		
S1 - ECTASIA DE DURA - MAIOR	()	()
S2 - MENINGOCELE LOMBOSSACRA	()	()
S3 - DIFIC. APRENDIZADO	()	()
S4 - HIPERATIVIDADE	()	()
F - HISTÓRIA FAMILIAL	()	()

RESUMO: _____

OUTROS SINAIS DE SD. DE MARFAN

1 - PÉ PLANO	()	()
2 - VARIZES	()	()
3 - ESCLERA AZULADA	()	()
4 - HIPOPIG. ÍRIS	()	()
5 - CERATOCONO	()	()
6 - FACE ALONGADA	()	()

SINAIS APRESENTADOS PELO PACIENTE E NÃO PRESENTES NA SD. DE MARFAN:**- CRÂNIO E FACE**

ORELHAS

OLHOS

NARIZ**BOCA**

MANDÍBULA**PESCOÇO****TÓRAX (INC.AUSCULTA)****COLUNA****ABDOME****MMSS**

MMII**ARTICULAÇÕES**

GENITAIS**SC****PELE**

NEURO**VII. EXAMES SUBSIDIÁRIOS:**

1) RX TÓRAX: NR () N () A ()

2) ECG: NR () N () A ()

3) ECOCARDIOGRAMA: NR () N () A ()

4)AV. OFTALMOLÓGICA: NR () N () A ()

5) INVENTÁRIO ÓSSEO: NR () N () A ()

MÃOS? N () S () D () E () ID. ÓSSEA: _____

6) PPMF:

7) BEIM/CROMATO AA URINA: NR() N() A()

8) CROMATO AA PLASMA: NR() N() A()

9) AV. NEURO: NR () N() A()

10)OUTROS

FICHA DE ATENDIMENTO E VERIFICAÇÃO

AMBULATÓRIO DE HÁBITOS MARFANÓIDES

PARENTE DE CASO ÍNDICE

DATA: ___/___/____. HC/RG: _____ SAG/DGM: _____

I. IDENTIFICAÇÃO:

NOME: _____ IDADE: _____

DATA DE NASCIMENTO: ___/___/____ LOCALIDADE: _____

ESCOLARIDADE: _____ PROFISSÃO: _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: _____

II. MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO:

PARENTESCO COM O CASO ÍNDICE () _____

ALTERAÇÃO CARDIOLÓGICA () _____

ALTERAÇÃO OFTAMOLÓGICA () _____

ALTERAÇÃO ESQUELÉTICA () _____

II. DADOS GESTACIONAIS:

III PARTO E RN:

PESO: _____ (P) ESTATURA _____ (P) PC _____ (P)

PT _____ (P) APGAR: _____

CHORO _____ CIANOSE _____ SUCÇÃO: _____ TÔNUS: _____

IV. DNPM: NORMAL () ATRASADO () ? ()

DM () DIF. APRENDIZADO () HIPERATIVIDADE ()

OBS.: _____

V. ANTECEDENTES MÓRBIDOS:

VI. PROLE

HERE. TIPO NOME

ID. SEX. SINAIS

VII. EXAME FÍSICO:**BIOMETRIA:**

PESO: _____ (P)

ESTATURA: _____ (P) ENVERGADURA: _____ (P) ES/EN: _____ (P)

SEG SUP _____ (P) SEG. INF.: _____ (P) S/I.: _____ (P)

PC: _____ (P) DAP: _____ DBP: _____ IC: _____ (P)

DICE: _____ (P) DICI: _____ (P) PT: _____ (P)

MÃO: _____ (P) DEDO MÉDIO: _____ (P) DM/MÃO: _____ (P)

CRITÉRIOS DE PYERITZ**E - ESQUELETO:**

	SIM	NÃO
E1 - ARACNODACTILIA	()	()
E2 - DOLICOSTENOMELIA	()	()
E3 - PEITO ESCAVADO CARENADO	()	()
E4 - PALATO ALTO	()	()
E5 - ALTA ESTATURA	()	()
E6 - HIPERMOBILIDADE	()	()
E7 - ESCOLIOSE LORDOSE	()	()
E8 - PROTRUSÃO ACETABULAR	()	()
E9 - CONTRATURAS	()	()

O - OCULAR:

O1 - ECTOPIA LENTIS - MAIOR	()	()
O2 - Córnea ACHATADA	()	()
O3 - GLOBO ALONGADO	()	()
O4 - DESC. RETINA	()	()
O5 - MIOPIA	()	()

C - CARDIOVASCULAR:

C1 - AUMENTO AORTA ASC. - MAIOR	()	()
C2 - DISSECÇÃO AÓRTICA - MAIOR	()	()
C3 - INSUF. AÓRTICA	()	()
C4 - INSUF. MITRAL	()	()
C5 - CALCIFIC. MITRAL	()	()
C6 - PROLAPSO MITRAL	()	()
C7 - AN. AORTA ABD.	()	()
C8 - ARRITMIA	()	()
C9 - ENDOCARDITE	()	()

P - PULMONAR:

P1 - PNEUMOTÓRAX ESP.	()	()
P2 - BOLHAS APICAIS	()	()

T - TEGUMENTO:

T1 - ESTRIAS	()	()
T2 - HÉRNIA INGUINAL	()	()
T3 - OUTRAS HÉRNIAS	()	()

S - SNC:

S1 - ECTASIA DE DURA - MAIOR	()	()
S2 - MENINGOCELE LOMBOSSACRA	()	()
S3 - DIFIC. APRENDIZADO	()	()
S4 - HIPERATIVIDADE	()	()

F - HISTÓRIA FAMILIAL

() ()

RESUMO:**OUTROS SINAIS DE SD. DE MARFAN**

1 - PÉ PLANO	()	()
2 - VARIZES	()	()
3 - ESCLERA AZULADA	()	()
4 - HIPOPIG. ÍRIS	()	()
5 - CERATOCONO	()	()
6 - FACE ALONGADA	()	()

SINAIS APRESENTADOS PELO PACIENTE E NÃO PRESENTES NA SD. DE MARFAN:

- CRÂNIO E FACE _____

ORELHAS _____

OLHOS _____

- NARIZ _____

- MANDÍBULA _____

- PESCOÇO _____

- TÓRAX (INC.AUSCULTA) _____

- COLUNA _____

- ABDOME _____

- MMSS _____

- MMII _____

- ARTICULAÇÕES _____

- GENITAIS _____

- SC _____

- PELE _____

- NEURO _____

VII. EXAMES SUBSIDIÁRIOS:

1) RX TÓRAX: NR () N () A () _____

2) ECG: NR () N () A () _____

3) ECOCARDIOGRAMA: NR () N () A () _____

4) AV. OFTALMOL.: NR () N () A () _____

5) INV. ÓSSEO: NR () N () A () _____

MÃOS? N () S () D () E () ID. ÓSSEA: _____

6) PPMF:

7) BEIM/CROMATO AA URINA: NR() N() A() _____

8) CROMATO AA PLASMA: NR() N() A() _____

9) AV. NEURO: NR () N() A() _____

10) OUTROS _____

VIII. HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

() SÍNDROME DE MARFAN

() QUADRO MARFANÓIDE _____

() OUTROS _____

IX. SEGUIMENTO:

ANEXO 2:
Tabelas de sinais clínicos e
antropometria dos casos

Tabela A2.1. Dados antropométricos de pacientes do grupo I.

Casos	idade anos	Sexo	peso kg		altura cm		envergadura cm		seg. inferior. cm		IMC		h/e		SS/Sl	
			z	kg	z	cm	z	cm	a	z	a	z	a	a	z	
1	10,75	m	29,8	-0,838	143,7	+0,29	148	76,5	14,43	<5	97	87,8	-2,3			
2	30,4	m	94,4	3,140	189,5	+2,214	196,5	102	26,29	50-85	96,4	85,7	-1,5			
3	5,58	f	20	0,361	129,4	3,544	127,5	65,5	11,94	<5	101,5	97,55	-2,41			
4	16,58	f	56,5	0,420	161,5	+0,250	160,5	86	21,66	50-85	100,6	87,8	-2,18			
5	10,58	f	49,8	1,603	160,4	2,653	164	85	19,36	50-85	97,8	88,7	-2,08			
6	13,5	f	53	0,398	187,5	4,273	183	98,5	15,08	<5	102,5	90,35	-1,29			
7	11,25	m	37,5	0,126	164,7	2,853	163	89	13,86	<5	100,9	84,8	-2,05			
8	14,00	m	54,2	0,288	181,5	2,146	182,5	100	16,45	5-15	98,4	81,5	-2,02			
9	19,83	f	41,4	-1,700	158	-0,333	176	95	16,58	<5	89,8	66,3	-5,51			
10	12,08	f	33,3	-1,212	158,8	0,991	160	88	13,21	<5	99,25	80,1	-2,16			
11	15	f	75,5	1,775	168	0,922	178,5	91	26,75	85-95	94,1	82,4	-2,57			
12	14,33	f			170,5	1,440	180,5	92,5			94,5	84,3	-2,8			
13	26,58	m	58,5	-0,450	186	1,714	193,5	100,5	16,91	<5	96,1	85,1	-2,1			
14	8,5	m	25	-0,545	137,5	1,410	143	79,5	13,17	<5	96,15	72,95	-6,26			
15	15	m														
16	12,42	m	37,6	-0,664	163,8	1,442	171	89	13,9	<5	95,8	84	-2,38			
17	25,66	f														
18	10,25	f			146,5	0,883	148,5	80			98,65	83,1	-3,26			
19	22,25	m			186	1,714	190	100			97,9	86	-1,88			
20	45	m			174	0	178	94			97,75	85,1	-2,1			
21	13,25	m	44	-0,316	171,5	2,000	179,5	84	14,37	<5	95,5	104,2	2,8			
22	34	f														
23	41,41	m	71,3	0,-83	175	0,143	182	92	23,28	15-50	96,1	90,2	-0,57			
24	15,66	m	54,8	-0,651	191,8	2,617	197	105,5	14,90	<5	97,4	81,8	-2,4			

Tabela A2.2. Dados antropométricos de pacientes do grupo I

Casos	mão		dedo médio		dedo/mão		PC	
	cm	percentil	cm	percentil	cm	percentil		
1	16,5	>97	7	>50	42,4	>25	52	-0,86
2	22,6	>97	10	>97	44,3	>75	59	
3	15	>97	6,8	>97	45,3	>75	51,5	0,67
4	17,5	25	7,3	>3	41,7	>3	53,5	-0,67
5	18,5	>97	8	>97	43,2	>50	55	1,42
6	19,8	>97	8,7	>97	43,9	75	56	1,5
7	17,8	>97	7,4	>75	41,6	>3	56	1,43
8	22	>97	9,1	>97	41,4	>3	55	0,17
9	19	>50	8,3	75	43,7	>50	56	0,73
10	18,5	>97	8	>97	43,2	>50	51,5	-1,00
11	20,5	>97	9,4	>97	45,85	>97	58	2,18
12	20	>97	8,4	>75	42	>25	52,2	-0,34
13	20,3	>97	8,5	>75	41,9	>25	58,5	+2,00
14	16,5	>97	6,7	>97	40,6	>3	52,5	0
15								
16	15,7	75	6,7	75	42,7	>50	55	1,29
17								
18	16	>50	7,1	>75	44,3	>75	52	0,17
19	21,3	>97	9	>97	42,25	>25	56,5	0,4
20	20	>97	9	>97	45	>75	54,5	-1,2
21	19,4	>97	8,7	>97	44,8	>75	54,5	0,11
22								
23	20	>97	9	>97	45	>75	58	1,6
24	23	>97	10	>97	43,5	>50	57,5	1,28

Tabela A2.3. Sinais musculoesqueléticos de interesse diagnóstico na SM no grupo I.

CASOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Aracnodactilia	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	
Dolicostenomelia	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+
Peito escavado	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+
Peito carenado	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+
Tórax assimétrico	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Palato alto	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Alta estatura	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+
Hipermobibilidade	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Escoliose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Lordose	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Retificação cifose	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Contraturas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-

Tabela A2.4. Sinais esqueléticos e craniofaciais não diagnósticos para SM presentes no grupo I.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
SINAIS CRANIOFACIAIS	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+
Dolicocefalia	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+
Fronte larga e/ou abaulada	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Orelhas de abano	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Face alongada	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+
Hipoplasia malar	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+
F. palpebrais antimongolóides	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Nariz proeminente	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Filtro longo e/ou apagado	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Retrognatismo	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prognatismo	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
SINAIS ESQUELÉTICOS																								
Cubito valgo	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pés planos	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Hálux grande e/ou valgo	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+

Tabela A2.5: Sinais oculares de SM no grupo I.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
SINAIS DIAGNÓSTICOS																									
Luxação de cristalino	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-
Miopia	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+
Globo ocular alongado*																				+					
Descolamento de retina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OUTROS SINAIS																									
Escleróticas azuladas	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Hipopigmentação iridal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ceratocono	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Iridodonese	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Catarata	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-
Esferofaquia	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glaucoma	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estrabismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-

* - não avaliado rotineiramente

Tabela A2.6: Sinais cardiovasculares de SM no grupo I.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
SINAIS DIAGNÓSTICOS																								
Dilatação de a. ascendente	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+
Dissecção aórtica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-
Insuficiência aórtica	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-
Insuficiência mitral	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+
Calcificação mitral	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Prolapso mitral	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Aneurisma de a. abdominal*																								
Arritmia	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Endocardite	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
OUTROS SINAIS																								
Prolapso tricúspide	-	-	+	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Insuficiência. Tricúspide	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
Cardiomegalia	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-

* - não avaliado rotineiramente.

Tabela A2.7. Sinais de SM em vários sistemas - grupo I.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
PULMONAR																									
Pneumotórax espontâneo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bolhas pulmonares apicais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEGUMENTAR																									
Estrias	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+
Hérnia inguinal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Outras hérnias	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
SNC																									
Dificuldade de aprendizado	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Hiperatividade	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HISTÓRIA FAMILIAL																									
	+	+	-	?	-	+	+	-	+	+	+	?	?	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	?	?

Tabela A2.8. Dados antropométricos de pacientes do grupo II:

casos	idade		peso		altura		vergadura		seg. inferior.		IMC		h/e		SS/SI		
	anos	S	kg	z	cm	z	cm	cm	cm	a	z	%	z	%	z	z	
1	27,66	m			180		192										
2	11,08	f	28,3	-1,385	143	-0,257	139	74		13,84	<5	102		93,2		0,2	
3	18,08	f	55	0,210	183	+3,833	197	95,5		16,42	<5	93		91,62		-1,22	
4	17,75	f	63	1,333	163,5	0,583	165	86		23,57	50-85	99		90,11		1,72	
5	13,08	f	54,4	0,678	173,2	2,355	180	89		18,13	15-50	96		94,6		0,225	
6	12	f	34,3	-1,071	160	1,167	158	84		13,40	<5	101		90,47		-0,925	
7	9	f	32,5	0,593	149	2,577	151	84		14,64	5-15	99		77,38		-4,52	
8	12,42	f	52	0,506	165	1,179	174	84		19,10	50-85	95		96,43		0,23	
9	19	f	70,7	2,414	168	1,333	173	87		25,05	50-85	97		93,1		0,97	
10	5,33	f	13,2	-2,494	104,5	-1,314	111	57,5		12,09	-	94		81,9		-4,02	
11	14,84	m	48,7	-0,937	161,7	-0,844	173,5	86		18,51	15-50	93		88,03		-1,3	
12	12,17	f	36	-0,587	148	-0,191	151	78,5		16,44	15-50	98		88,53		-2,12	
13	20,17	f			166,5	1,08	170,5	86,5				98		92,48		-1,125	
14	19,17	f			166	1,000	176,5	88				94		88,63		-2,09	
15	22	f	76,5	3,228	182	3,660	185,5	98		23,10	50-85	98		85,71		-2,70	
16	20,17	m	84		199		207,	109		21,21	15-50	96		82,6		-2,72	
17	17	m															

Tabela A2.9. Dados antropométricos de pacientes do grupo II.

casos	mão		dedo médio		dedo/mão		PC
	cm	percentil	cm	percentil	cm	percentil	
1	15,7	>3	6,8	>25	43,3	>25	53
2	19	>50	8,3	>50	43,7	>50	54
3	19,2	>50	8,3	>50	43,2	>50	55
4	20	>97	8	>75	40	>3	55
5	17,5	>75	7,8	>75	44,6	>75	51
6	16,5	>97	7,5	>97	45,5	>75	52
7	17,8	>97	8	>97	44,9	.75	54,5
8	20	>75	8,7	.74	43,5	>50	53
9	12,5	>25	5	>3	40	>3	53
10	20,5	>75	8	>50	39	<3	55,7
11	15,8	>25	7,5	>75	47,5	>97	52,5
12	18,2	>25	7,9	>25	43,4	>50	52,5
13	19,4	>50	9	>97	46,4	>97	50,5
14	20,8	>75	9	>75	43,3	>50	58
15	22,3	>97	10	>97	44,8	>75	58
16	22,5	>50	10	>97	44,4	>75	58
17							

Tabela A2.10. Sinais musculoesqueléticos de interesse diagnóstico na SM no grupo II.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Aracnodactilia	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-
Dolicostenomelia	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+
Peito escavado	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
Peito carenado	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tórax assimétrico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Palato alto	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Alta estatura	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Hipermobibilidade	-	+	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-
Escoliose	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-
Lordose	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Retificação cifose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Contraturas	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabela A2.11 Sinais esqueléticos e craniofaciais não diagnósticos para SM presentes no grupo II.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
SINAIS CRANIOFACIAIS																	1
Dolicocefalia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fronte larga e/ou abaulada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Orelhas de abano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Face alongada	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-
Hipoplasia malar	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
F. palpebrais antimongolóides	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipertelorismo	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
Nariz proeminente	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-
Filtro longo e/ou apagado	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Retrognatismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prognatismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-
SINAIS ESQUELÉTICOS																	
Cubito valgo	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Pés planos	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-
Hálux grande e/ou valgo	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabela A2.12. Sinais oculares de SM no grupo II.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
SINAIS DIAGNÓSTICOS																	
Luxação de cristalino	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-
Miopia	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+
Globo ocular alongado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Descolamento de retina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OUTROS SINAIS																	
Escleróticas azuladas	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Hipopigmentação iridal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ceratocono	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Iridodonese	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Catarata	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Esferofaquia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Glaucoma	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Estrabismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabela A2.13. Sinais cardiovasculares da SM no grupo II.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
SINAIS DIAGNÓSTICOS																	
Dilatação de a. ascendente	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dissecção aórtica	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Insuficiência aórtica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Insuficiência mitral	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Calcificação mitral	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prolapso mitral	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aneurisma de a. abdominal*	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Arritmia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Endocardite	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OUTROS SINAIS																	
Prolapso tricúspide	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Insuficiência. Tricúspide	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cardiomegalia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* - não avaliado rotineiramente.

Tabla A2.14. Sinais diagnósticos para SM em vários sistemas - grupo II:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PULMONAR																	
Pneumotórax espontâneo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bolhas pulmonares apicais	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEGUMENTAR																	
Estrias	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+
Hérnia inguinal	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Outras hérnias	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SNC																	
Dificuldade de aprendizado	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Hiperatividade	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
HISTÓRIA FAMILIAL																	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

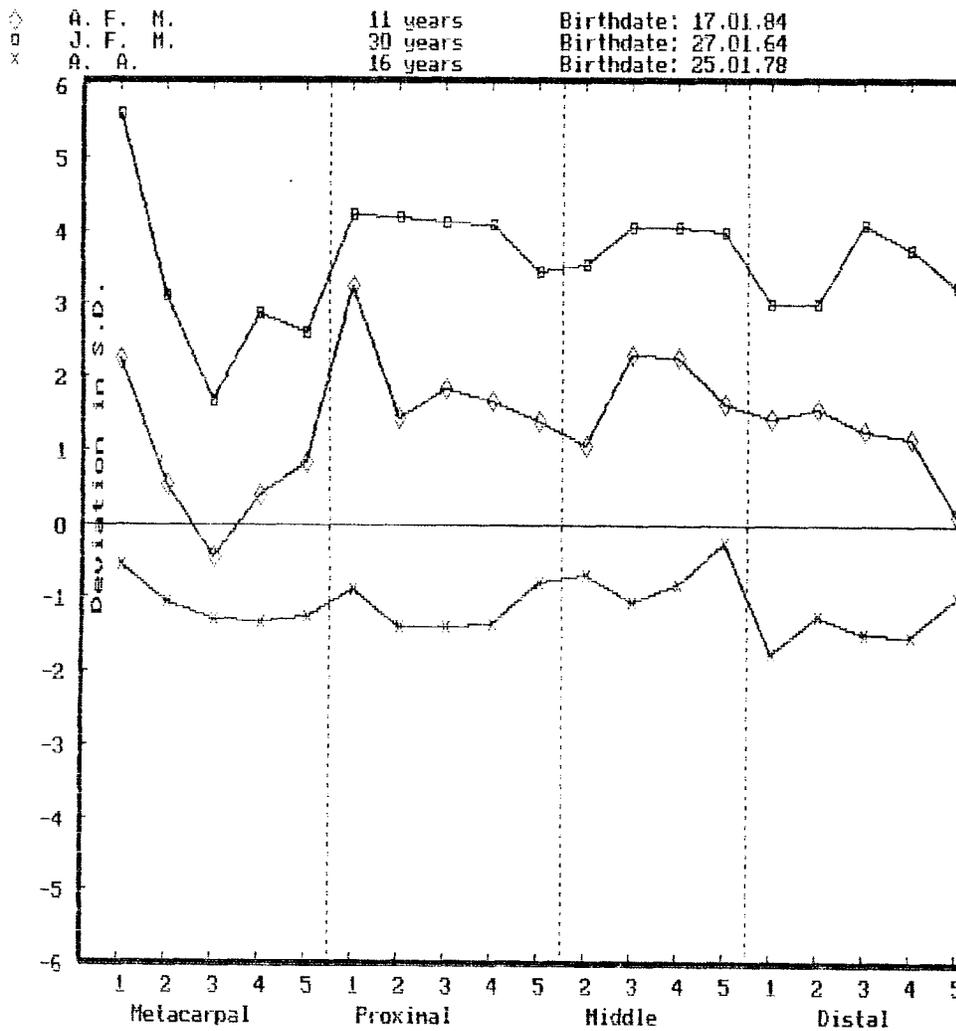
**Anexo 3:
Gráficos de PPMF
dos casos**

A4.1 GRUPO I

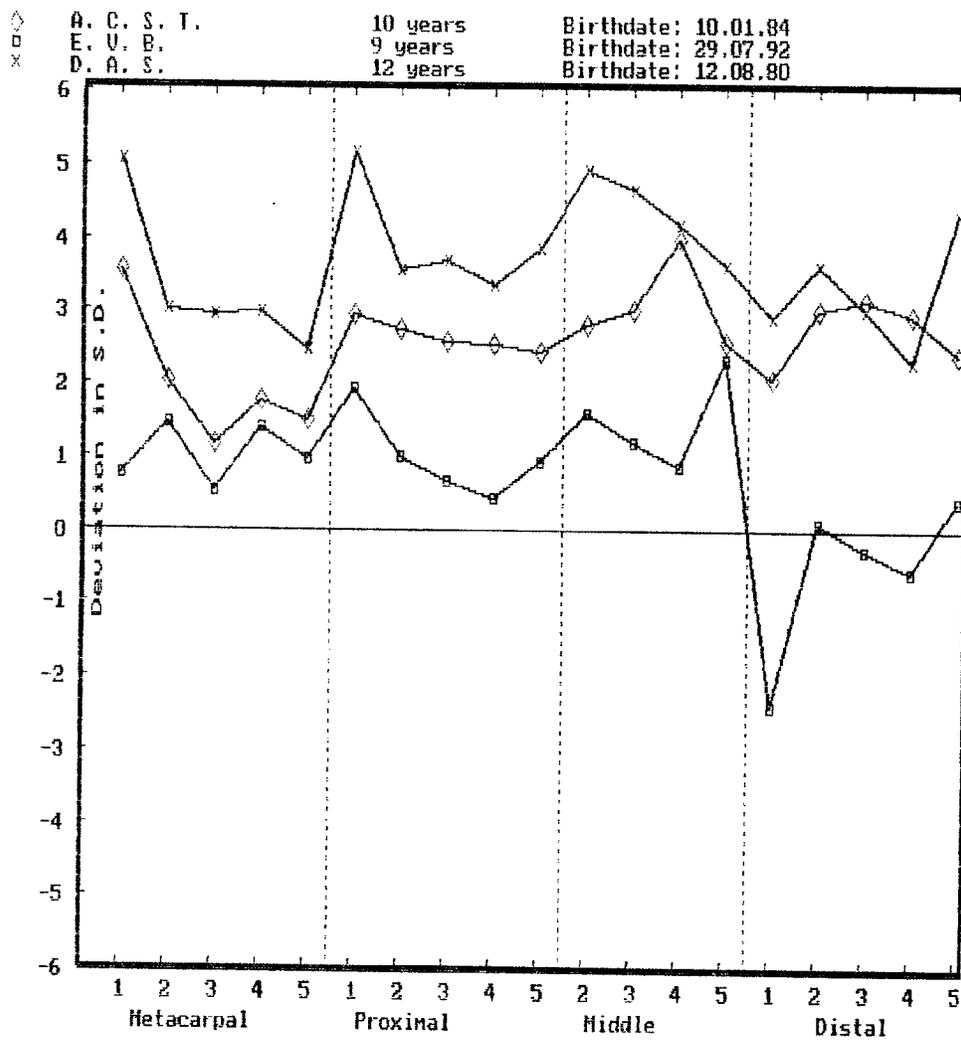
Caso 1: A.F.M. (r= 0,62)

Caso 2: J.F.M. (r= 0,68)

Caso 4: A.A. (r= 0,75)



Grupo I - Marfan

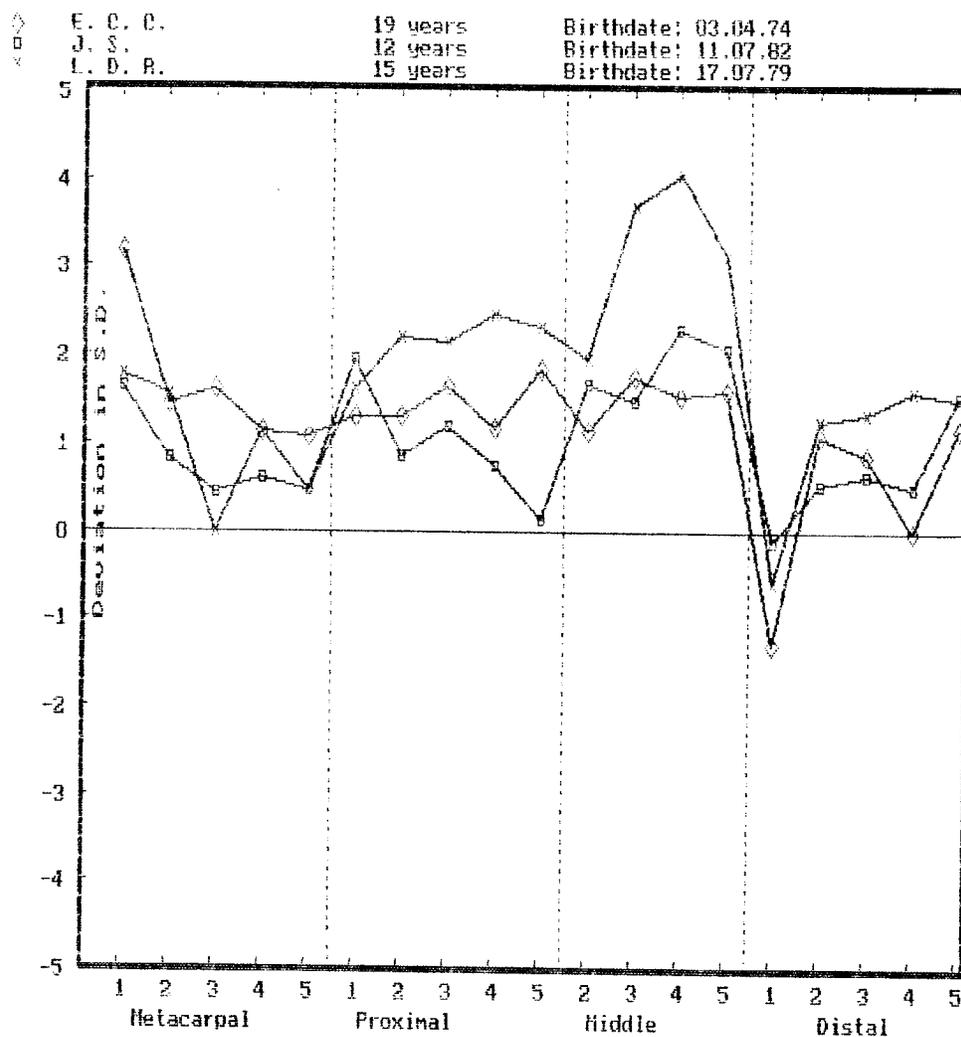
Caso 5: A.C.S.T. (r= 0,58)**Caso 7: E.V.B. (r= 0,73)****Caso 8: D.A.S. (r= 0,71)**

Grupo I - Marfan

Caso 9: E.C.C. (r= 0,74)

Caso 10: J.S. (r= 0,84)

Caso 11: L.D.R. (r= 0,77)

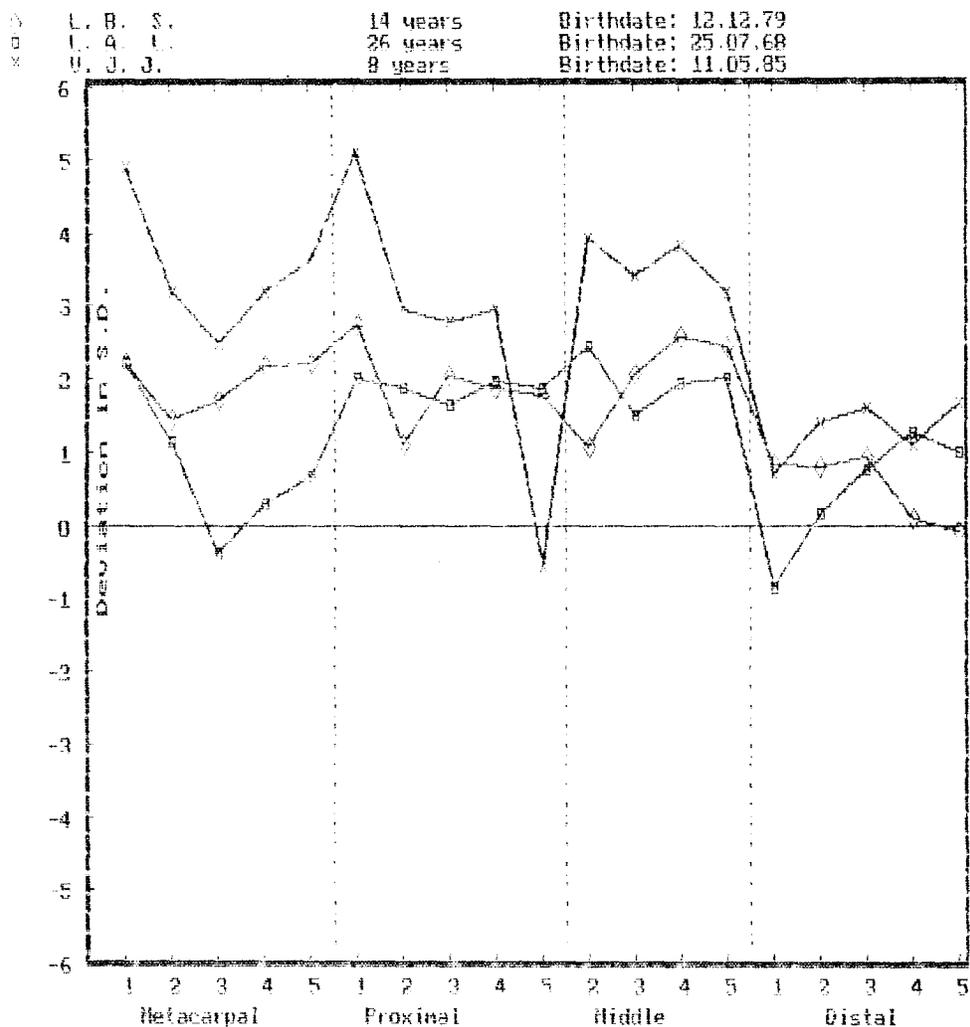


Grupo I - Marfan

Caso 12: L.B.S. (r= 0,68)

Caso 13: L.A.L. (r= 0,83)

Caso 14:V.J.J. (r= 0,73)

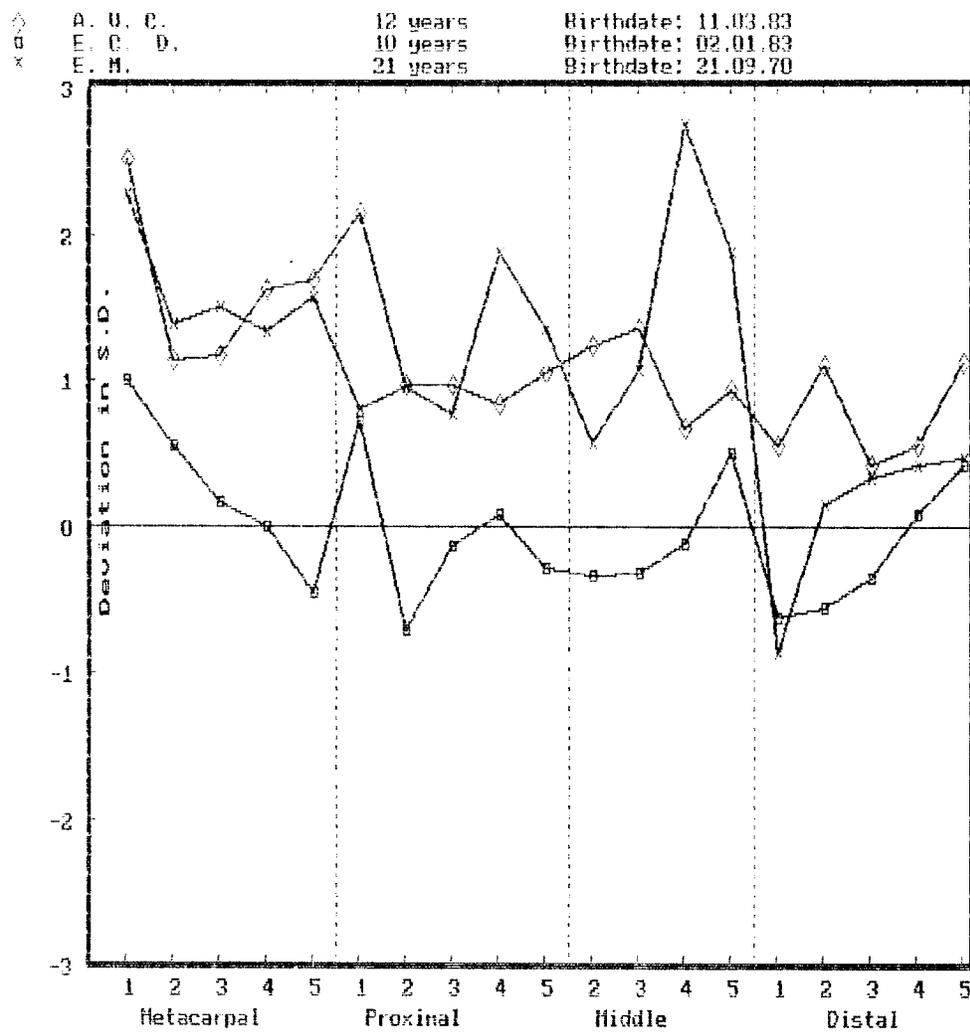


Grupo I - Marfan

Caso 16: A.V.C. (r= 0,49)

Caso 18: V.J.J. (r= 0,49)

Caso 19: E.M. (r= 0,71)

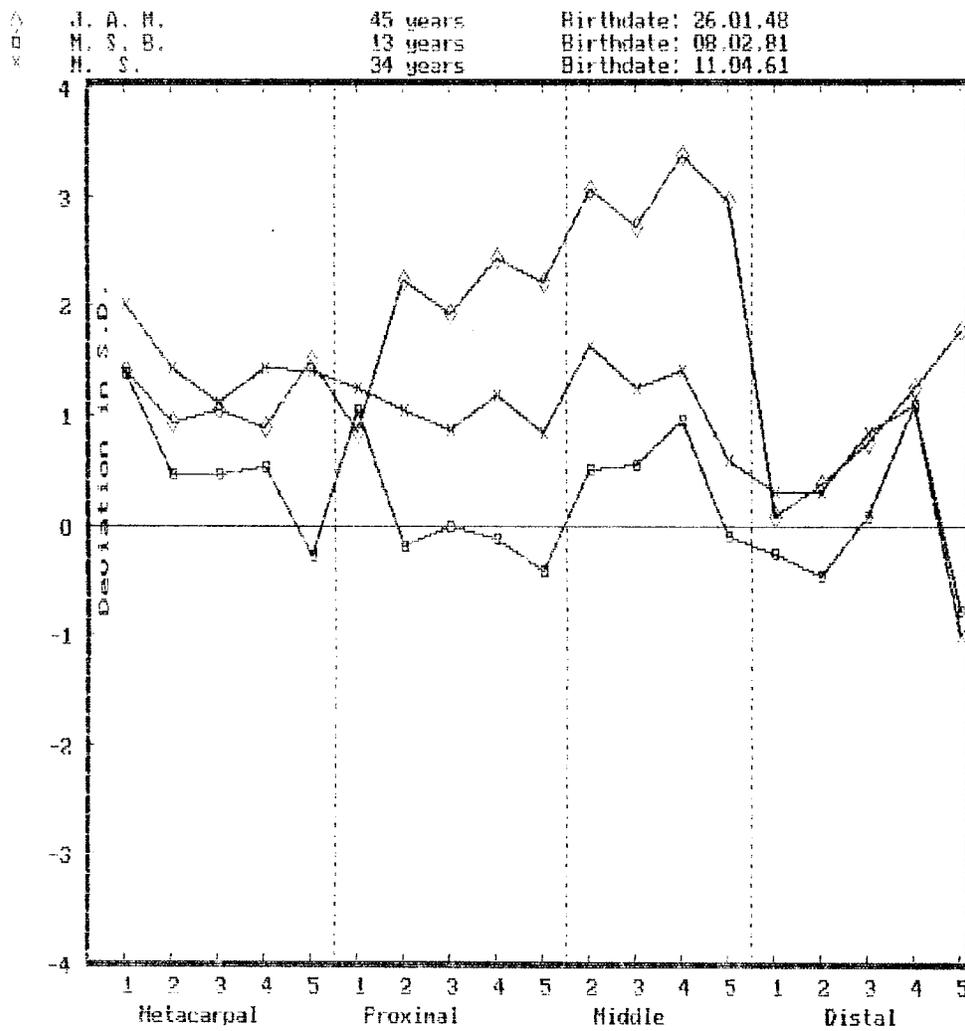


Grupo I - Marfan

Caso 20: J.F.M. (r=0,65)

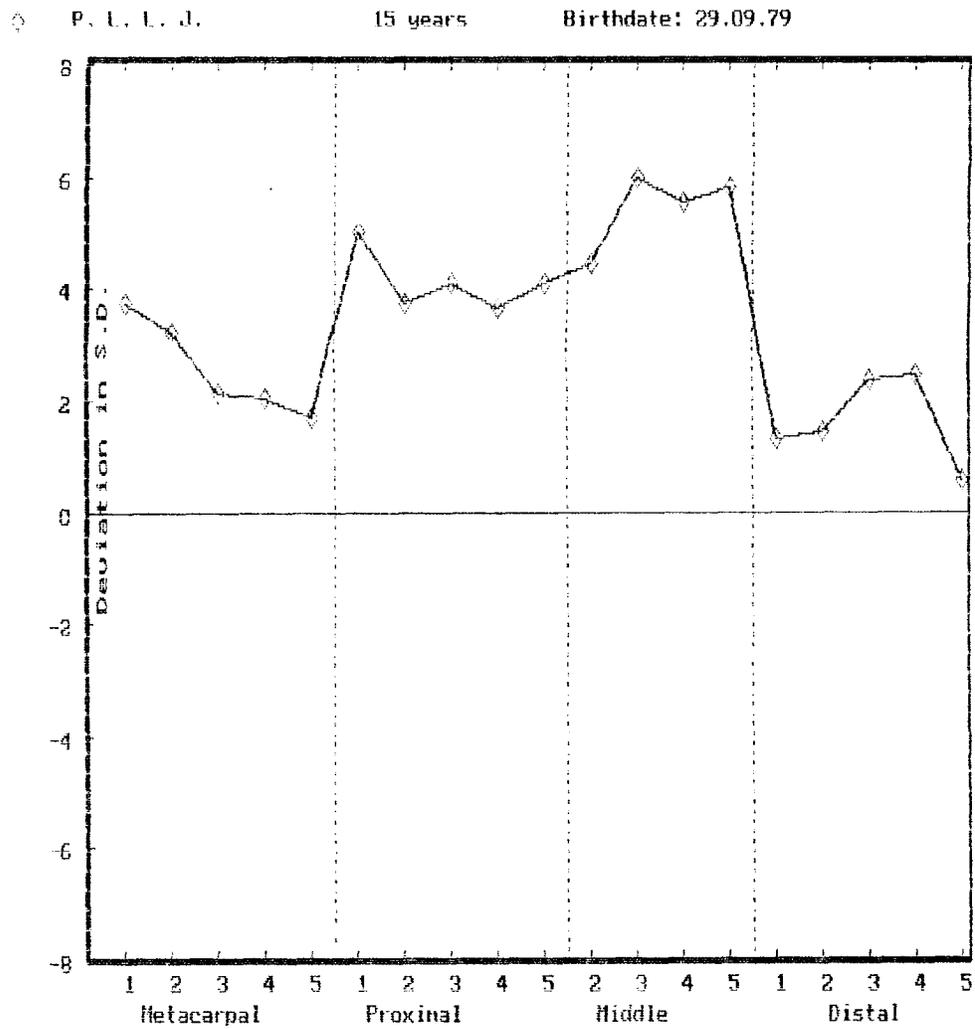
Caso 21: M.S.B. (r= 0,54)

Caso 22: M.S. (r= 0,51)



Grupo I - Marfan

Caso 23: P.L.L.J. (r= 0,84)

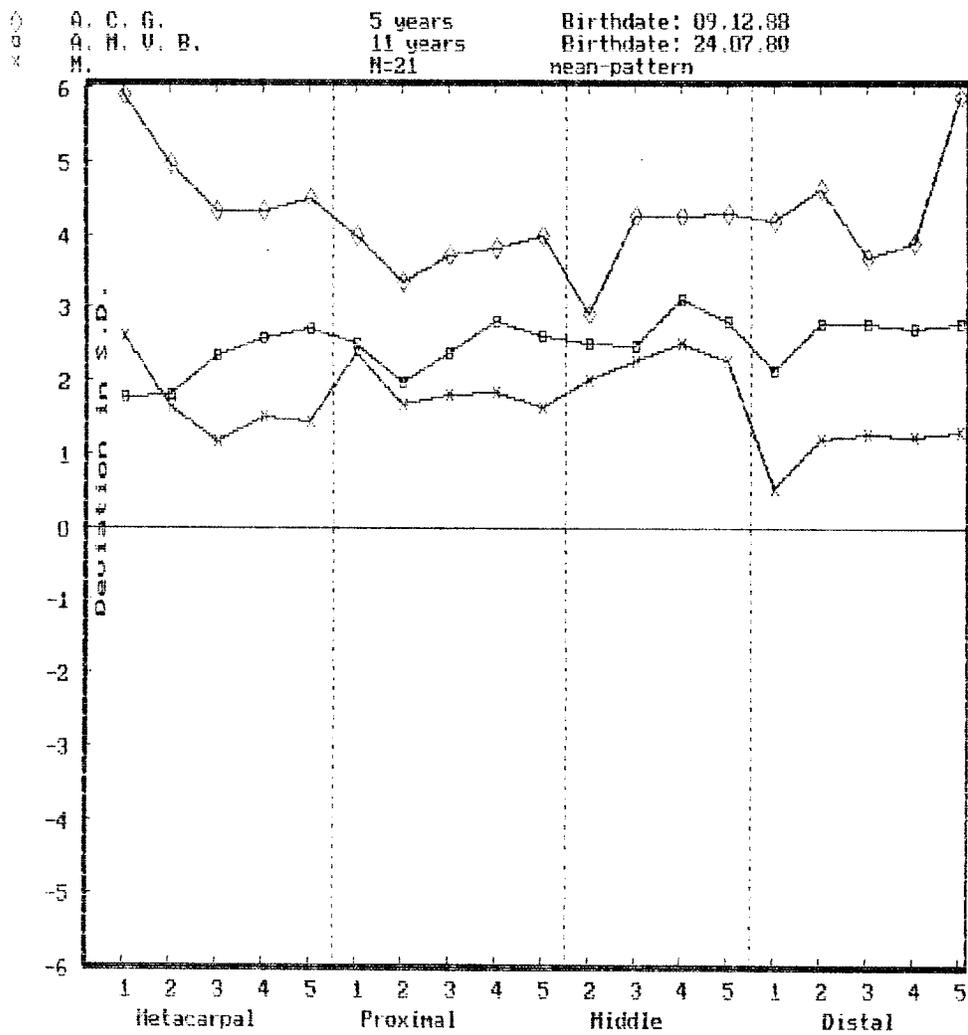


Grupo I - Marfan

Caso 3: A.C.G. (r= 0,05)

Caso 6: A.M.V.B. (r=0,03)

PPMF Médio para o grupo I: M.

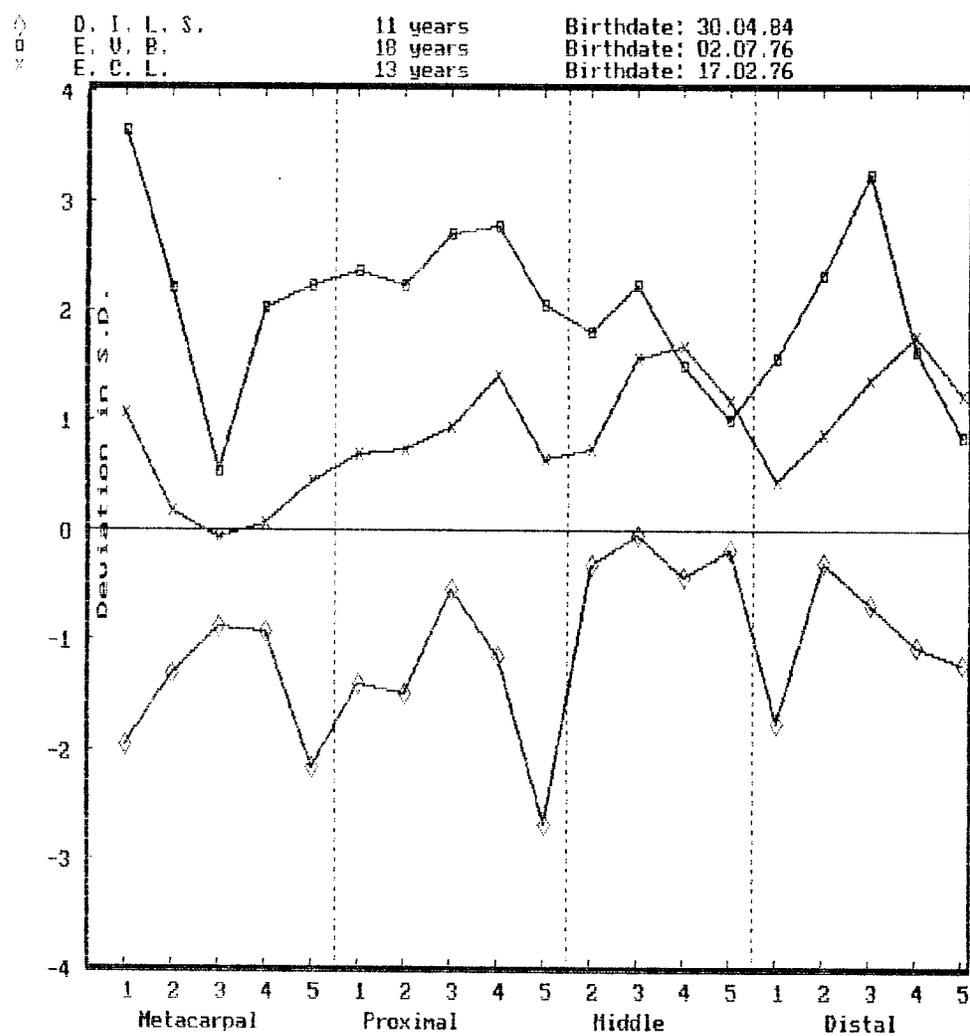


A2.2 GRUPO II:

Caso 2: D.I.L.S. (r= 0,21)

Caso 3: E.V.B. (r= 0,28)

Caso 4: E.C.L. (r=0,36)

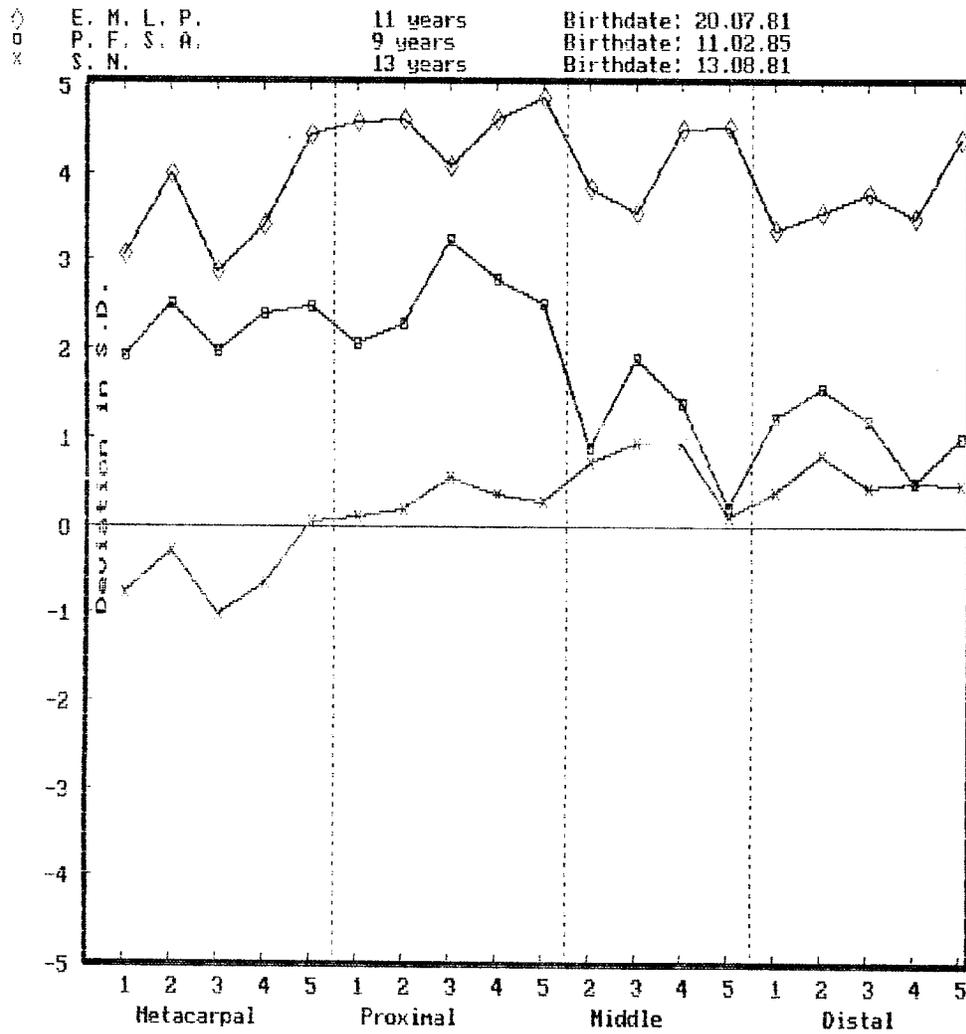


Grupo II - Marfanóides

Caso 5: E.M.L.P (r= 0,30)

Caso 7: P.F.S.A. (r= 0,06)

Caso 8: S.N. (r= 0,05)

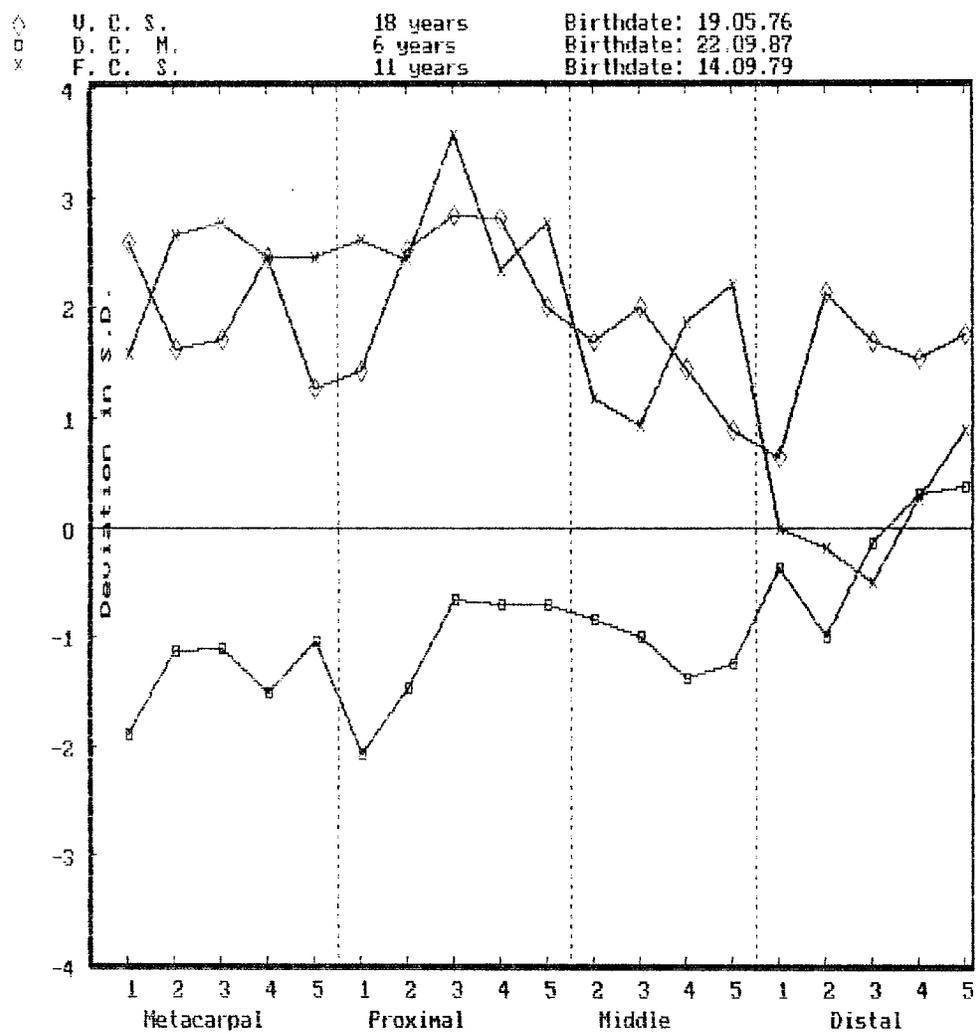


Grupo II - Marfanóides

Caso 9: V.C.S. (0,23)

Caso 10: D.C.M. (r= -0,62)

Caso 11: F.C.S. (r=0,39)

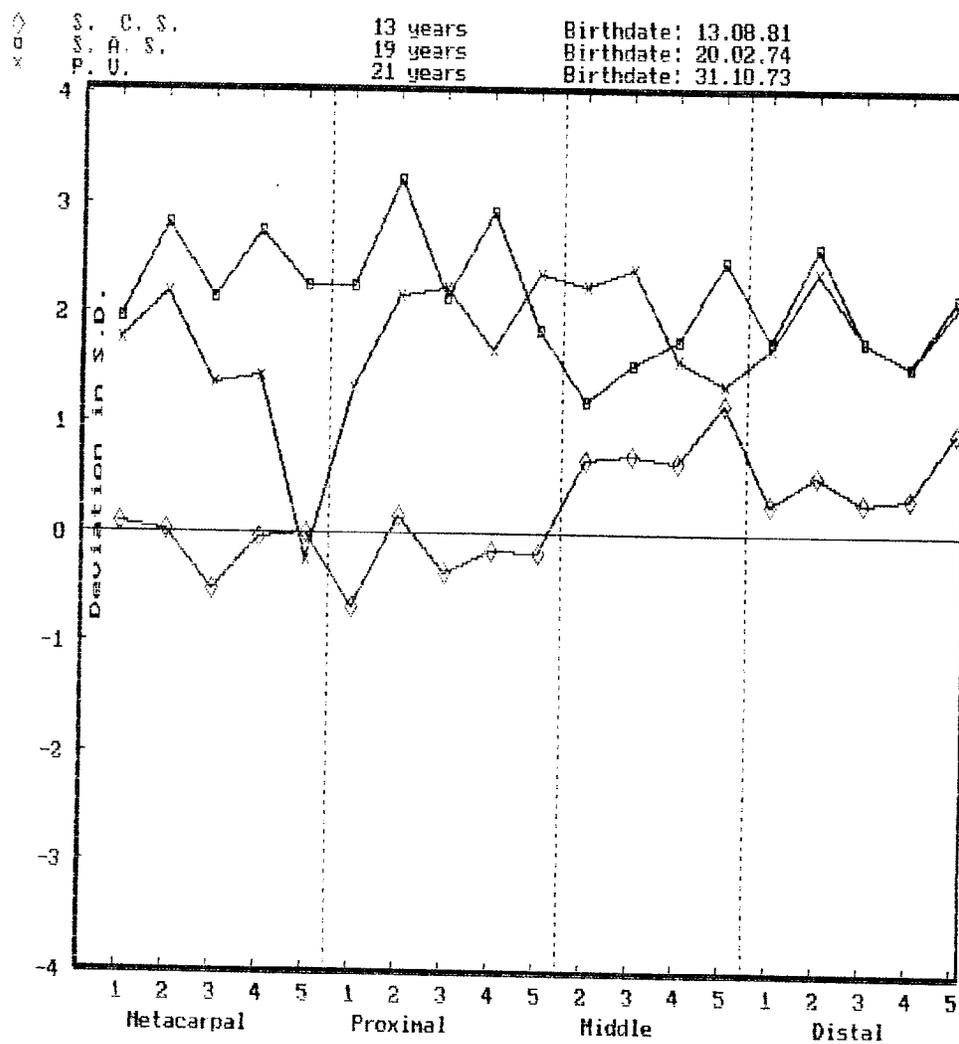


Grupo II - Marfanóides

Caso 12: S.C.S. (0,09)

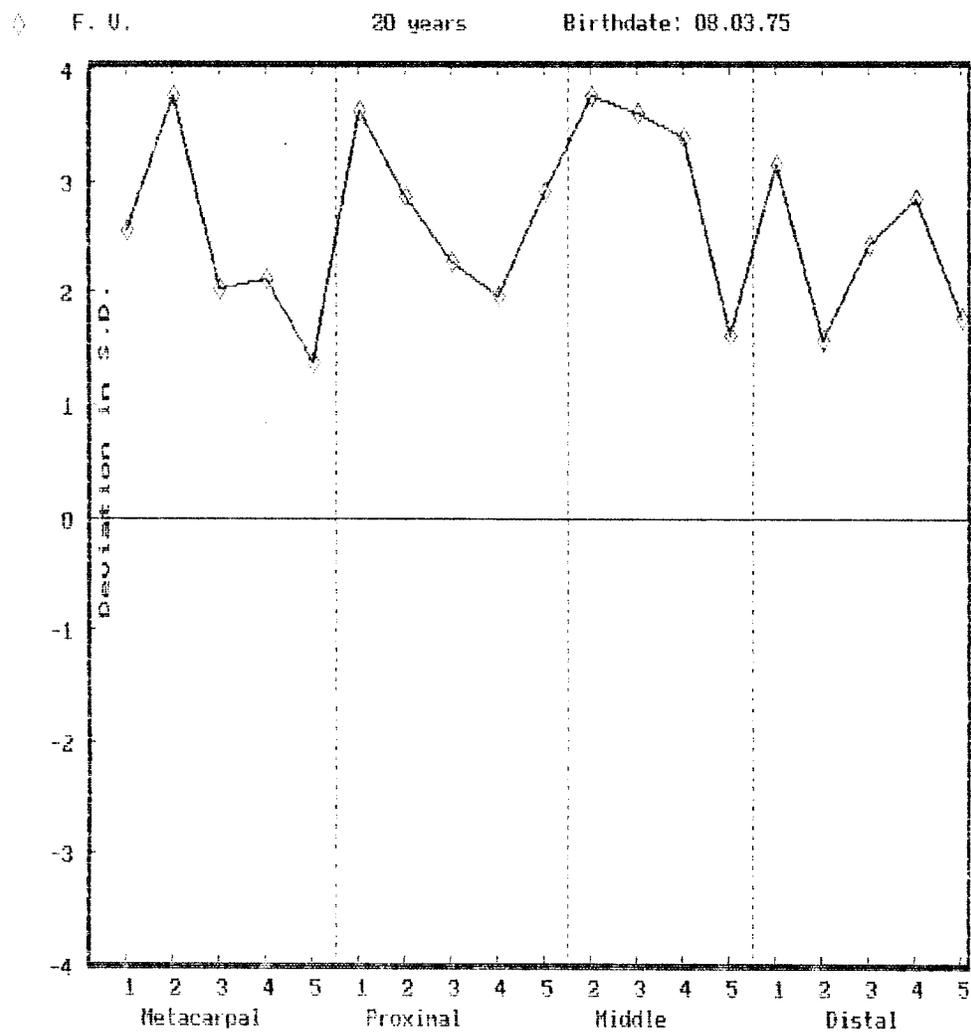
Caso 14: S.A.S. (-0,05)

Caso 15: P.V. (0,06)



Grupo II - Marfanóides

Caso 17: F. V. (r= 0,30)



Grupo II - Marfanóides

Caso 1: A.W. (r= 0,50)

Caso 6: F.P.B. (r= 0,50)

Caso 13: S.F.S. (r= 0,56)

