



## CAPÍTULO 4

# SÍNDROME DE MARFAN: GENÉTICA, DIAGNÓSTICO E MANEJO DAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

**Maria Fernanda Dantas Aguilar**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/5426451363506460>

**Thamiris da Silva Ribeiro Firmino**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/7348390296794117>

**Taissa dos Santos Uchiya**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/5459231030828624>

**Matheus Correia Casotti**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>

**Iúri Drumond Louro**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

**Débora Dummer Meira**

Universidade Federal do Espírito Santo  
Vitória - Espírito Santo  
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

**RESUMO:** A síndrome de Marfan (SMF) é uma doença genética autossômica dominante do tecido conjuntivo, causada por mutações no gene *FBN1*, responsável pela produção da fibrilina-1, proteína essencial para a integridade da matriz extracelular e modulação da sinalização do TGF- $\beta$ . As manifestações clínicas envolvem os sistemas cardiovascular, esquelético e ocular, sendo as complicações aórticas as principais causas de morbimortalidade. Esta revisão analisou oito estudos que

abordam desde formas clássicas até neonatais, incluindo casos graves relacionados a variantes intrônicas (como c.3964+1G>T) e truncantes (como c.5081\_5082insT), com impacto direto no prognóstico. A variabilidade fenotípica observada entre portadores da mesma mutação destaca a influência de fatores modificadores e limitações nos testes genéticos convencionais. Modelos *in vitro* têm contribuído para a compreensão dos mecanismos moleculares e avaliação de terapias-alvo, como inibidores da via TGF- $\beta$ . Estratégias genótipo-primeiro e a identificação de formas “forme fruste” ampliam o espectro diagnóstico da SMF. Assim, a integração entre genômica, modelos celulares e correlação fenotípica desponta como estratégia fundamental para a estratificação de risco, diagnóstico precoce e individualização terapêutica, reforçando o papel da medicina personalizada na melhoria do manejo clínico e prognóstico dos pacientes com SMF.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cardiopatia genética 1. *FBN1* 2. Medicina de precisão 3. Síndrome de Marfan 4.

## MARFAN SYNDROME: GENETICS, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

**ABSTRACT:** Marfan syndrome (MFS) is an autosomal dominant connective tissue disorder caused by mutations in the *FBN1* gene, which encodes fibrillin-1, a protein essential for extracellular matrix integrity and TGF- $\beta$  regulation. Clinical manifestations primarily involve the cardiovascular, skeletal, and ocular systems, with aortic complications being the leading cause of morbidity and mortality. This review analyzed eight studies covering both classical and neonatal forms, including severe cases linked to intronic (e.g., c.3964+1G>T) and truncating variants (e.g., c.5081\_5082insT), with significant prognostic implications. Notable phenotypic variability among individuals with the same pathogenic variant suggests the influence of genetic modifiers and highlights the limitations of standard genetic testing. Induced pluripotent stem cell (iPSC) models have provided valuable insights into disease mechanisms and therapeutic targets, such as TGF- $\beta$  inhibitors. “Genotype-first” strategies and recognition of forme fruste cases have expanded the diagnostic spectrum. The convergence of genomic analysis, cellular modeling, and phenotype correlation is crucial for improving risk stratification, early diagnosis, and individualized treatment. Ultimately, the incorporation of precision medicine principles in MFS management holds promise for reducing cardiovascular complications and improving both quality of life and long-term outcomes for affected individuals.

**KEYWORDS:** Genetic cardiopathy 1. *FBN1* 2. Precision medicine 3. Marfan syndrome 4.

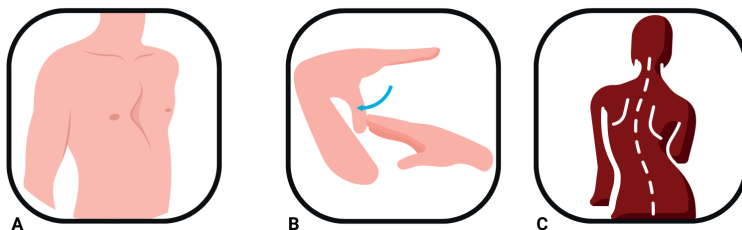
## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Marfan (SMF) é um distúrbio genético autossômico dominante que afeta o tecido conjuntivo, comprometendo os sistemas esquelético, ocular e cardiovascular, devido a mutações no gene da fibrilina-1 (*FBN1*) (Alsheikh et al., 2022). Localizado no cromossomo 15q21.1, o gene *FBN1* é composto por 65 éxons em sua sequência codificadora, sendo responsável pela produção da proteína fibrilina-1, que não apenas confere suporte estrutural, mas também regula a sinalização do fator de crescimento transformador beta (TGF $\beta$ ). Mutações nesse gene estão associadas ao aumento da disponibilidade e atividade do TGF $\beta$ , contribuindo para o desenvolvimento de manifestações multissistêmicas, incluindo aneurismas aórticos torácicos familiares não sindrômicos, cifoescoliose familiar, escoliose idiopática adolescente e síndrome de Weill-Marchesani, entre outras condições (Duan et al., 2021; Mannucci et al., 2019).

A prevalência da SMF é estimada em 1 caso para cada 3.000 a 5.000 indivíduos, afetando igualmente ambos os sexos e todas as etnias. Em aproximadamente 50% dos casos, há histórico familiar positivo para a síndrome, enquanto 25-30% dos pacientes não apresentam antecedentes familiares, caracterizando mutações *de novo* (Alsheikh et al., 2022).

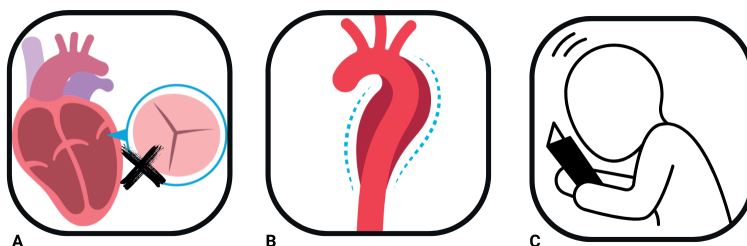
A SMF clássica apresenta progressão lenta e gradual, agravando-se com o tempo e podendo levar ao óbito por dissecação ou ruptura aórtica na idade adulta. As principais manifestações clínicas são: Hábito marfanoide, Aracnodactilia, Escoliose, Pectus excavatum, Hiperfrouxidão ligamentar, Ectopia do cristalino, Miopia, Dilatação da aorta ascendente, Aneurisma e risco de dissecação aórtica, Prolapso da válvula mitral, entre outros (imagem 1). Embora seja a mais comum, a forma neonatal também merece destaque. A mesma apresenta progressão rápida e grave, com prognóstico desfavorável desde o nascimento devido ao comprometimento cardíaco precoce. As principais manifestações clínicas são: Hábito marfanoide, Contraturas articulares congênitas, Hiperlordose e escoliose graves, Displasia acetabular, Miopia severa, Insuficiência valvar mitral e tricúspide severa, Dilatação rápida da aorta, entre outros (imagem 2). O diagnóstico pré-natal é crucial, uma vez que a gravidade do envolvimento cardiovascular ao nascimento determina o prognóstico global (Yoon & Kong, 2021).

Imagem 1 - Sinais e sintomas da SMF clássica



Fonte: próprio autor. A) Pectus Excavatum. B) Hiperfrouxidão Ligamentar. C) Escoliose

Imagem 2 - Sinais e sintomas da SMF neonatal

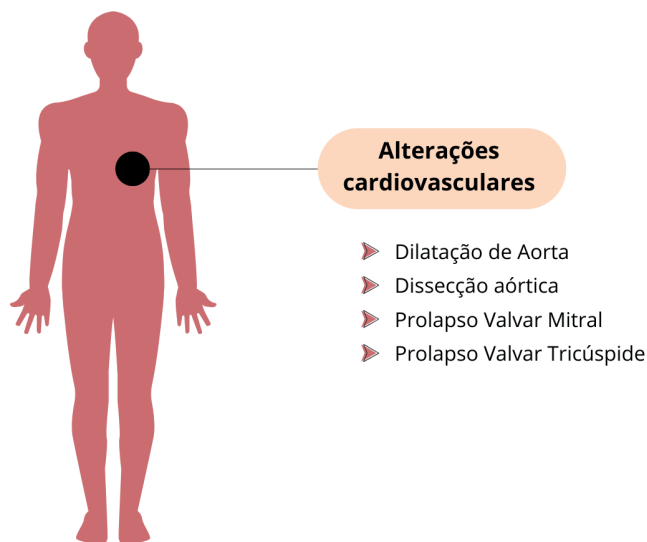


Fonte: próprio autor. A) Insuficiência Mitral e/ou Tricúspide severa.  
B) Dilatação e/ou dissecção de Aorta. C) Miopia severa

As complicações cardiovasculares (imagem 3) são as principais responsáveis pela morbimortalidade precoce na SMF. O tratamento preventivo visa o monitoramento rigoroso da aorta, com o objetivo de retardar ou evitar complicações graves. No entanto, mesmo após intervenção cirúrgica, os pacientes permanecem sob alto risco de eventos adversos, incluindo endocardite infecciosa, uma vez que predispõe indiretamente por meio de lesões valvares e intervenções cardíacas, que são fatores clássicos de risco para endocardite (Alsheikh et al., 2022).

Portanto, vale ressaltar que os pontos discutidos nesta revisão serão fundamentados nos resultados obtidos por meio dos artigos selecionados, garantindo uma análise crítica e baseada em evidências. A pergunta norteadora “De que forma a mutação no gene *FBN1*, associada à síndrome de Marfan, impacta o sistema cardiovascular, e como realizar o manejo das complicações decorrentes dessa alteração genética?” orientará a síntese dos dados, permitindo a identificação de padrões, mecanismos fisiopatológicos e estratégias terapêuticas descritas na literatura. Dessa forma, a discussão priorizará as conclusões extraídas dos estudos incluídos, reforçando a relação entre as mutações no gene *FBN1*, suas manifestações cardiovasculares e as intervenções clinicamente validadas.

Imagem 3 - Complicações cardiovasculares



Fonte: próprio autor

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 Tipo de estudo e objetivo da revisão

Trata-se de uma revisão da literatura sistemática, cujo objetivo é identificar, selecionar, avaliar e sintetizar as evidências relevantes disponíveis, a partir de uma questão norteadora previamente definida. Os artigos selecionados foram escolhidos em conformidade com critérios de elegibilidade estabelecidos, com a finalidade de investigar o impacto da mutação no gene *FBN1*, que está associado à síndrome de Marfan, no sistema cardiovascular, além de identificar as principais complicações decorrentes dessa alteração genética. A pesquisa foi realizada pelas estudantes que participam da Liga Acadêmica Integrada de Genética e Genômica do Espírito Santo (LAIGGES), da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), situada no município de Vitória.

Tabela - Passos para a construção do estudo sistemático

<b>Construção do estudo secundário</b>	1) Elaboração da pergunta de pesquisa
	2) Busca na literatura
	3) Seleção dos artigos
	4) Extração dos dados
	5) Avaliação da qualidade metodológica
	6) Síntese dos dados
	7) Avaliação da qualidade das evidências
	8) Redação e publicação dos resultados

Fonte: próprio autor

## 2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão são definidos com base na pergunta que norteia a revisão: tempo de busca apropriado, população-alvo, mensuração dos desfechos de interesse, critério metodológico, idioma, tipo de estudo, entre outros.

Para os critérios de inclusão, foram definidos: últimos cinco anos (2020-2025), texto completo gratuito, população-alvo de todas as idades, idioma inglês ou português.

Para os critérios de exclusão: a partir dos últimos cinco anos, textos incompletos e pagos, idiomas diferentes do inglês ou português e abordagens com o foco distante do esperado.

## 2.3 Bases de Dados e Fontes de Pesquisa

Os artigos selecionados foram buscados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na PubMed, que são bases de dados virtuais que reúnem informações sobre saúde e educação. Por meio da questão norteadora foram definidos os descritores, que a partir da busca avançada na BVS e na PubMed, resultaram em um total de 295 artigos, na qual 8 foram escolhidos, conforme os critérios de inclusão e exclusão.

## 2.4 Descritores e Estratégias de Busca

Os descritores – Síndrome de Marfan, mutação, genética, sistema cardiovascular – foram definidos a partir dos termos presentes na questão norteadora: “De que forma a mutação no gene *FBN1*, associada à síndrome de Marfan, impacta o sistema cardiovascular, e como realizar o manejo das complicações decorrentes dessa alteração genética?”. Eles foram selecionados após passarem por uma avaliação no “Descritores em Ciência da Saúde”, que é um vocabulário controlado que tem por

finalidade permitir o uso de terminologia comum para indexação e recuperação de artigos científicos nas bases de dados. Após isso, foi necessário se apropriar da estratégia de busca avançada, nos bancos de dados supracitados, utilizando os descritores da seguinte maneira: (“Marfan Syndrome”) AND (“Cardiovascular System”) AND (“Genetics AND Mutation”), possibilitando encontrar os resultados alcançados.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

De acordo com os dados apresentados do fluxograma, a pesquisa nas bases de dados rendeu um total de 295 artigos, restando 68 dentro do período dos últimos cinco anos, 48 quando incluídos textos completos e gratuitos e, por fim, 8 foram considerados elegíveis, sobretudo por terem uma abordagem facilitadora para a compreensão e discussão do estudo.

Autor / Ano	Objetivo	Método	Amostra	Resultados	Limitações
YOON, Su Hyun; KONG, Younghwa/2021	Relatar um caso de MFS com anomalias congênitas graves e uma nova mutação no íntron 32 do gene <i>FBN1</i> .	Estudo de caso com análise genética, incluindo sequenciamento de Sanger e reação em cadeia da polimerase para identificar mutações no gene <i>FBN1</i> .	Um recém-nascido do sexo masculino, nascido por cesárea de emergência, com 40 semanas de gestação e sem histórico familiar de anomalias congênitas.	O paciente apresentou múltiplas malformações músculo esqueléticas, anomalias cardíacas graves, e foi diagnosticado com uma nova mutação no gene <i>FBN1</i> . O paciente morreu 32 dias após o nascimento devido a complicações associadas à síndrome.	O estudo é um relato de caso único, o que limita a generalização dos resultados. Além disso, a correlação genótipo-fenótipo para MFS neonatal ainda precisa ser investigada mais profundamente.
Groth et al., 2015; Milewicz et al., 2021; Maslen et al., 1991; Chiu et al., 2014; Loeys et al., 2010; Zeigler et al., 2021; Guo et al., 2008; Torrado et al., 2018; Wu et al., 2021.	Identificar uma variante patogênica no gene <i>FBN1</i> em uma mulher com MFS clinicamente diagnosticada e investigar sua patogenidade.	Realização de testes genéticos padrão, seguidos de uma investigação mais aprofundada dos limites exon/intron, análise de splicing de minigene e avaliação clínica dos membros da família.	Uma mulher de 32 anos com MFS e seus familiares (irmã e filha) que foram testados geneticamente	Identificação da variante intrônica c.248-3C>G no gene <i>FBN1</i> , que foi considerada patogênica e afetou o splicing, resultando em proteínas truncadas. A variante foi confirmada em dois membros da família.	O diagnóstico genético padrão não conseguiu identificar a variante causadora inicialmente, e cerca de 10% dos pacientes com fenótipos típicos de MFS não têm uma causa genética identificável. Além disso, a análise se concentrou em uma única variante e em uma família específica.

Aalders et al. (2023)	Criar iPSCs de um paciente com síndrome de Marfan (variante <i>FBN1</i> c.7754 T > C) e um controle isogênico corrigido por CRISPR/Cas9 para estudo <i>in vitro</i> da doença.	Reprogramação: Células epiteliais renais reprogramadas com vetor Sendai (OCT4, SOX2, KLF4, c-MYC); Edição genética: Correção da variante <i>FBN1</i> via CRISPR/Cas9 (HDR com ssODN); Validação: Pluripotência: Imunofluorescência (OCT4, SOX2, NANOG) e RT-qPCR; Diferenciação trilinear: Marcadores de endoderma (FOXA2, SOX17), mesoderma (HAND1, Brachyury) e ectoderma (PAX6, SOX1); Integridade genômica: CNV-seq (sem aneuploidias), STR (16 loci compatíveis).	Células epiteliais renais de um paciente com SMF (34 anos, masculino, caucasiano).	Linhagens iPSC geradas: UGENTI001-A (mutante) e UGENTI001-A-1 (corrigida); Pluripotência e integridade genômica confirmadas; Correção genética validada por sequenciamento.	Modelo <i>in vitro</i> não replica totalmente a complexidade da doença; Resultados específicos para uma variante de <i>FBN1</i> ; Efeitos off-target do CRISPR não avaliados.
Van Den Heuvel et al. (2023)	Gerar uma linhagem de iPSCs a partir de uma paciente com síndrome de Marfan para estudar mecanismos da doença e variabilidade fenotípica, visando identificar possíveis modificadores genéticos.	Reprogramação: PBMCs foram reprogramadas usando vírus Sendai com os fatores Yamanaka (OCT3/4, SOX2, KLF4, c-MYC) para gerar iPSCs. Validação: Pluripotência: Confirmada por imunocitoquímica (OCT3/4, NANOG, TRA-1-60/81) e RT-qPCR; Diferenciação: Capacidade de formar as três camadas germinativas (endoderme, mesoderme, ectoderme) verificada por marcadores específicos; Integridade genômica: Análise de CNV (array SNP) e confirmação da variante <i>FBN1</i> via sequenciamento de Sanger; Controle de qualidade: Teste negativo para mycoplasma e ausência do vetor Sendai residual.	Mulher de 68 anos, caucasiana, com síndrome de Marfan (aortopatia progressiva) e variante <i>FBN1</i> c.7754 T > C.	Geração da linhagem CMGANTI005-A com: Pluripotência confirmada; Presença da variante <i>FBN1</i> mantida; Capacidade de diferenciação em três camadas germinativas; Sem alterações genômicas relevantes (CNV).	Modelo <i>In Vitro</i> : Não replica totalmente a complexidade da doença; Variante específica: Resultados podem não ser extrapoláveis para outras mutações em <i>FBN1</i> ; Diferenciação funcional: Não foi avaliada a maturação de células derivadas para fenótipos patológicos.



Peeters et al. (2023)	Gerar uma linhagem de iPSCs a partir de um paciente com síndrome de Marfan para estudar os mecanismos da aortopatia associada à doença, permitindo a diferenciação em células musculares lisas vasculares e células endoteliais	Reprogramação: Fibroblastos de pele foram reprogramados usando vírus Sendai (fatores Yamanaka: OCT4, SOX2, KLF4, c-MYC). Validação: Pluripotência: Confirmada por imunocitoquímica (OCT4, NANOG, TRA-1-60/81) e RT-qPCR; Diferenciação: Capacidade de formar três camadas germinativas (endoderme, mesoderme, ectoderme) verificada por marcadores específicos; Integridade genômica: Análise de CNV (array SNP) e confirmação da variante <i>FBN1</i> via sequenciamento de Sanger; Controle de qualidade: Teste negativo para mycoplasma e ausência do vetor Sendai residual.	Adolescente de 15 anos, sexo masculino, caucasiano, com síndrome de Marfan e variante <i>FBN1</i> c.5372G > A.	Geração da linhagem CMGANTI008-A com: Pluripotência confirmada; Presença da variante <i>FBN1</i> mantida; Capacidade de diferenciação em três camadas germinativas; Cariótipo normal e sem alterações genômicas relevantes (CNV).	Modelo <i>In Vitro</i> : Não replica totalmente a complexidade da doença; Variante específica: Resultados podem não ser generalizáveis para outras mutações em <i>FBN1</i> ; Aplicação funcional: Não foram avaliados fenótipos patológicos em células diferenciadas.
Wenger et al. (2021)	Identificar indivíduos não diagnosticados com síndrome de Marfan e RASopatias usando abordagem “genótipo-primeiro” em biobancos.	População: Dados de sequenciamento do exoma e registros eletrônicos de saúde (EHR) de dois biobancos: BioMe e UK Biobank; Seleção de variantes: Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em genes associados às RASopatias e à síndrome de Marfan, curadas por painéis de especialistas; Análise fenotípica: Revisão de EHR (BioMe) e códigos ICD-10 (UKBB) para características clínicas associadas às doenças; Estatística: Comparação das taxas de características fenotípicas entre portadores de variantes P/LP e a população geral dos biobancos.	RASopatias: 21 indivíduos (14 BioMe, 7 UKBB) com variantes P/LP; Síndrome de Marfan: 44 indivíduos (27 BioMe, 17 UKBB) com variantes P/LP em <i>*FBN1*</i> ; Dados demográficos: Idades entre 25–84 anos; diversidade étnica (brancos, afro-americanos, hispânicos).	RASopatias: Apenas 14% dos portadores de variantes P/LP tinham diagnóstico prévio; 46% apresentavam pelo menos uma característica clássica; Baixa estatura e distúrbios autoimunes foram mais frequentes que na população geral; Síndrome de Marfan: Apenas 22% dos portadores de variantes P/LP em <i>*FBN1*</i> tinham diagnóstico; 12% tinham características sugestivas; Ectopia lentis aneurisma aórtico foram menos frequentes que o esperado; Prevalência: Variantes P/LP em <i>*FBN1*</i> foram mais frequentes que o esperado.	Viés de seleção: UKBB inclui voluntários saudáveis, subestimando fenótipos graves; Dados fenotípicos incompletos: Falta de exames cardíacos em muitos casos; Variantes falsas-positivas: Algumas variantes em <i>*FBN1*</i> podem não ser patogênicas; Critérios diagnósticos: Dificuldade em aplicar critérios clínicos apenas com EHR

Alsheikhet al. (2022)	Relatar um caso atípico da síndrome de Marfan em um paciente com confirmação genética da doença, mas sem manifestações cardiovasculares, destacando a variabilidade fenotípica da condição e a importância do diagnóstico preciso.	Estudo de caso descritivo com avaliação clínica, exames de imagem (ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca, tomografia computadorizada) e confirmação genética prévia de MFS. Baseados nos critérios revisados de Ghent (2010) e em achados genéticos.	Homem de 37 anos, ex-fumante, com diagnóstico genético prévio de MFS e histórico familiar da doença (mãe e irmão também afetados).	O paciente apresentou características musculoesqueléticas e cutâneas clássicas de MFS, mas nenhuma anormalidade cardiovascular. Exames de imagem confirmaram dimensões aórticas normais, função ventricular preservada e ausência de prolapso valvar. Histórico familiar revelou que a mãe do paciente (70 anos) também não tinha complicações cardíacas, sugerindo possível padrão de manifestação atípica na família.	Estudo de caso único: Dificulta a generalização dos achados para outros pacientes com MFS. Dados Genéticos Limitados: O artigo não detalha a variante específica do gene <i>FBN1</i> encontrada no paciente, o que impediu correlacionar o genótipo com o fenótipo atípico. Avaliação Longitudinal Ausente: Não há acompanhamento a longo prazo para monitorar possíveis complicações cardiovasculares tardias.
Duan et al. (2021)	Investigar uma nova variante no gene <i>FBN1</i> e sua correlação com aneurismas torácicos aórticos (TAA) de início precoce em pacientes com síndrome de Marfan (MFS), visando o melhor o diagnóstico e tratamento desses pacientes.	Análise Genética: Sequenciamento de nova geração (NGS) de 13 genes associados a doenças aórticas hereditárias, seguido por confirmação via sequenciamento de Sanger. Critérios Clínicos: Diagnóstico baseado nos critérios revisados de Ghent (2010) e avaliação fenotípica detalhada. Bioinformática: Anotação de variantes usando bancos de dados como ClinVar, ExAC e 1000 Genomes, além de ferramentas como MutationTaster2 para prever patogenicidade.	Uma família chinesa com histórico de MFS, incluindo a probanda (39 anos), seu filho (14 anos) e informações sobre a mãe da probanda (falecida aos 32 anos por dissecação aórtica).	Identificada a variante <i>FBN1</i> c.5081_5082insT, causando um truncamento da proteína fibrillin-1 e perda de domínios funcionais (TGF- $\beta$ , cbEGF-like). A variante foi encontrada na probanda e em seu filho, ambos com manifestações cardiovasculares e esqueléticas típicas de MFS. Correlação genótipo-fenótipo: A variante está associada a TAA precoce e alto risco de eventos aórticos graves, mas sem envolvimento ocular ou cutâneo.	Amostra pequena: Apenas uma família analisada, limitando generalizações. Dados incompletos: Falta de informações clínicas detalhadas da mãe falecida. Mecanismo molecular: Efeitos precisos da variante na via TGF- $\beta$ não foram investigados <i>in vitro/vivo</i> .

Fonte: próprio autor

A SMF é uma doença autossômica dominante do tecido conjuntivo, causada principalmente por mutações no gene *FBN1*, que codifica a proteína fibrilina-1. Os critérios diagnósticos são realizados com base em critérios clínicos e, se possível, genéticos, que incluem características cardiovasculares, esqueléticas e oculares. Esta revisão analisou oito artigos que abordam desde formas clássicas até neonatais, sendo as complicações cardiovasculares (como aneurismas e dissecações aórticas) as principais causas de morbimortalidade (Yoon & Kong, 2021). O manejo envolve monitoramento

rigoroso da aorta e intervenções cirúrgicas, mas os pacientes permanecem em risco de eventos adversos, como endocardite (Alsheikh et al., 2022). Além disso, os estudos revisados indicam que a detecção precoce de mutações no gene *FBN1* na SMF tem implicações diretas no prognóstico, principalmente no âmbito do aconselhamento genético e do planejamento familiar. Enquanto a forma clássica permite um manejo preventivo, a variante neonatal apresenta um curso clínico agressivo, destacando a necessidade de estratégias diagnósticas e terapêuticas diferenciadas.

Entre os estudos analisados, destaca-se uma investigação que descreve uma forma neonatal particularmente grave da síndrome, associada a mutação no íntron 32 (c.3964+1G>T), a qual compromete o *splicing* do RNA e resulta em manifestações precoces com sobrevida média de apenas 16,3 meses. Tal evidência reforça a hipótese de que mutações intrônicas, sobretudo aquelas localizadas entre os éxons 24 e 32 — região crítica no contexto neonatal —, estão fortemente implicadas na gênese das formas mais severas da doença. A consequência funcional mais relevante parece ser a perda da integridade da fibrilina-1, associada à maior susceptibilidade à degradação proteolítica, aspectos que, em conjunto, contribuem para o fenótipo agressivo observado (Yoon & Kong, 2021).

Corroborando a relevância das regiões não codificantes, outro estudo identificou uma variante intrônica (c.248-3C>G) no gene *FBN1*, a qual compromete o *splicing* e culmina na produção de uma proteína truncada. Notavelmente, essa mutação foi detectada em indivíduos da mesma família que, apesar de portadores da alteração genética, apresentavam apenas dilatação aórtica leve e permaneceram assintomáticos. Tal achado ilustra a ampla variabilidade fenotípica observada mesmo entre indivíduos com a mesma mutação patogênica, sugerindo a atuação de modificadores genéticos ou ambientais no curso clínico da doença. Além disso, evidencia-se uma limitação dos testes genéticos convencionais, uma vez que aproximadamente 10% dos pacientes com diagnóstico clínico de Síndrome de Marfan não apresentam mutações detectáveis. Essa lacuna pode ser atribuída à presença de variantes intrônicas profundas ou alterações regulatórias que escapam à detecção pelas abordagens de sequenciamento padrão (Groth et al., 2015).

Complementando os achados anteriores, um estudo recente destaca a identificação de uma variante truncante (c.5081\_5082insT) localizada entre os éxons 42 e 65 do gene *FBN1*, associada a aneurismas aórticos familiares de início precoce. Esse resultado fortalece a hipótese de que mutações truncantes nessa região específica do gene tendem a se correlacionar com fenótipos cardiovasculares particularmente graves. Tal padrão contrasta com o observado em mutações *missense* nos éxons 24 a 32, frequentemente vinculadas às formas neonatais mais severas da Síndrome de Marfan. Notavelmente, os autores sugerem que pacientes portadores de variantes truncantes podem se beneficiar do uso de inibidores da via do TGF- $\beta$ ,

como a losartana, enquanto indivíduos acometidos pelas formas neonatais mais agressivas ainda enfrentam limitações terapêuticas expressivas, frequentemente restritas a cuidados paliativos, dada a rápida progressão e gravidade do quadro clínico (Duan et al., 2021; Yoon & Kong, 2021).

Três estudos incluídos na presente análise exploram o uso de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) como modelo experimental para a Síndrome de Marfan, representando um avanço significativo na investigação translacional da doença. Esses modelos *in vitro* têm se mostrado ferramentas promissoras para a elucidação dos mecanismos moleculares subjacentes à cardiomiopatia e à aortopatia associadas à síndrome, bem como para o desenvolvimento e a testagem de terapias personalizadas.

Em uma dessas abordagens, iPSCs portadoras da variante c.7754T>C foram geradas com o objetivo de investigar disfunções em células musculares lisas vasculares, fornecendo insights sobre alterações funcionais em nível celular (Aalders et al., 2023). Outro estudo empregou iPSCs derivadas de uma paciente idosa, buscando compreender o papel de modificadores genéticos na variabilidade fenotípica observada entre os portadores da síndrome (Van Den Heuvel et al., 2023). Complementando essas iniciativas, a mutação c.5372G>A foi o foco de um terceiro trabalho, cuja proposta era examinar sua associação com disfunções vasculares específicas (Peeters et al., 2023). Ainda que esses modelos representem uma plataforma altamente valiosa, é importante reconhecer suas limitações intrínsecas, como a dificuldade em recapitular plenamente a complexidade estrutural e funcional do tecido cardíaco *in vivo*, além da possível interferência de alterações epigenéticas adquiridas ao longo da vida do doador celular.

Ampliando a perspectiva diagnóstica, um dos estudos propõe uma abordagem orientada pelo genótipo, priorizando a identificação de variantes patogênicas no gene *FBN1* a partir de dados de biobancos, independentemente da presença de manifestações clínicas. Essa estratégia, conhecida como “genótipo-primeiro”, mostra-se promissora para expandir o espectro fenotípico reconhecido da Síndrome de Marfan, além de favorecer o diagnóstico precoce e a vigilância clínica de indivíduos ainda assintomáticos, mas geneticamente predispostos (Wenger et al., 2021).

Em consonância com essa ampliação diagnóstica, outro estudo descreve um caso atípico de SMF, confirmado geneticamente, porém sem manifestações cardiovasculares clássicas. A paciente apresentava histórico familiar compatível e alterações genéticas características, embora não preenchesse os critérios clínicos convencionais. Tal relato destaca a necessidade de reconhecimento das formas incompletas ou “forme fruste” da doença, reforçando a importância de abordagens diagnósticas sensíveis que integrem dados moleculares, clínicos e familiares (Alsheikh

et al., 2022). O termo “forme fruste” é utilizado na medicina para descrever uma manifestação atenuada, parcial ou incompleta de uma doença. No contexto da síndrome de Marfan, refere-se a casos em que o paciente apresenta algumas características clínicas da doença, mas não preenche todos os critérios diagnósticos. Esses indivíduos podem ter sintomas mais leves ou isolados, como apenas alterações esqueléticas ou oculares, sem o comprometimento cardiovascular grave típico da forma clássica. A progressão da doença costuma ser mais lenta e menos grave, mas ainda requer acompanhamento, pois há risco de complicações tardias (Alsheikh et al., 2022).

Portanto, a análise integrada dos artigos evidencia, de forma contundente, a complexa heterogeneidade genética e fenotípica da Síndrome de Marfan. Distintas mutações ao longo do gene *FBN1* — incluindo variantes *missense*, *truncantes* e *intrônicas* — estão associadas a espectros clínicos variados, desde formas neonatais severas até apresentações atípicas e assintomáticas. Dessa forma, torna-se evidente a necessidade de que futuras pesquisas priorizem a ampliação das análises genômicas para regiões não codificantes e variantes estruturais, ao mesmo tempo em que avancem no desenvolvimento de terapias personalizadas baseadas no tipo e localização das mutações identificadas. A validação e o aprimoramento dos modelos celulares *in vitro*, por meio de diferenciação dirigida e integração com dados clínicos, serão igualmente cruciais. Em síntese, a convergência entre dados moleculares, modelos celulares e correlações fenotípicas representa o caminho mais promissor para o aperfeiçoamento do diagnóstico, prognóstico e manejo terapêutico da Síndrome de Marfan.

## 4 CONCLUSÃO

A presente revisão evidenciou que as mutações no gene *FBN1* estão associadas à expressiva variabilidade fenotípica na Síndrome de Marfan, abrangendo desde apresentações neonatais fulminantes até formas atípicas com manifestações cardiovasculares discretas. Em síntese, os achados consolidados reforçam a relevância da correlação genótipo-fenótipo como base para a estratificação de risco e para o delineamento de estratégias terapêuticas individualizadas. Nesse contexto, a incorporação de princípios da medicina personalizada no manejo clínico da MFS revela-se promissora para mitigar complicações cardiovasculares, além de potencializar ganhos em qualidade de vida e sobrevida dos pacientes acometidos.

## REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, E. H. M. et al. Atypical Marfan Syndrome: Clinical Characterization and Identification of Novel FBN1 Mutations. **Genes**, v. 14, n. 9, p. 1766, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10545169/>. Acesso em: 02 de Abril/2025
- Alsheikh N, et al. A Forme Fruste of Marfan Syndrome: A Case Report. *Cureus*. 2022 Nov 8;14(11):e31231. doi: 10.7759/cureus.31231.
- CHEN, H. et al. Targeted next-generation sequencing identifies novel FBN1 mutations in Chinese patients with Marfan syndrome. **Journal of Cardiology and Cardiovascular Sciences**, v. 4, n. 1, p. 12-18, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873506123000223>. Acesso em: 02 de Abril/2025
- FERRARINI, Luiz Augusto et al. Impactos das alterações vestibulares na qualidade de vida de pacientes com esclerose múltipla. **Revista de Ciências da Saúde**, São Caetano do Sul, v. 11, n. 3, p. 245-260, 2023.
- JONDET, M. et al. Generation of two human iPSC lines (FRIMOi003-A and FRIMOi004-A) from Marfan syndrome patients carrying FBN1 heterozygous mutations. **Stem Cell Research**, v. 61, p. 102762, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9081721/>. Acesso em: 02 de Abril/2025
- LI, Y. et al. Functional characterization of FBN1 variants of uncertain significance in Marfan syndrome patients. **Journal of Cardiology and Cardiovascular Sciences**, v. 4, n. 1, p. 1-11, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873506123000181>. Acesso em: 02 de Abril/2025
- Mannucci, L. et al. Mutation analysis of the FBN1 gene in a cohort of patients with Marfan Syndrome: A 10-year single center experience. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, v. 501, p. 154–164, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.037>.
- MARTINS, P. A. et al. FBN1 missense mutations and their correlation with cardiovascular complications in Marfan syndrome: A comprehensive analysis. **Genetics in Medicine**, v. 23, n. 10, p. 1942-1951, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8421937/>. Acesso em: 02 de Abril/2025
- SILVA, R. B. et al. New insights into FBN1 mutations and cardiovascular manifestations in Marfan syndrome: A genotype-phenotype study. **Molecular Genetics and Genomic Medicine**, v. 10, n. 12, e2073, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9730431/>. Acesso em: 02 de Abril/2025

WANG, X. et al. Clinical utility of whole exome sequencing in Marfan syndrome diagnosis: A multicenter study. **Journal of Cardiology and Cardiovascular Sciences**, v. 4, n. 2, p. 45-53, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873506123000363>. Acesso em: 02 de Abril/2025

WU, M. et al. Functional analysis of FBN1 variants in Marfan syndrome reveals distinct genotype-phenotype correlations. **Journal of Medical Genetics**, v. 58, n. 4, p. 267-275, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7796917/>. Acesso em: 02 de Abril/2025

Yoon SH, Kong Y. Severe neonatal Marfan syndrome with a novel mutation in the intron of the FBN1 gene: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 12;100(6):e24301. doi: 10.1097/MD.00000000000024301.

Zarate, Y. A. et al. A clinical scoring system for early onset (neonatal) Marfan syndrome. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, v. 24, n. 7, p. 1503–1511, 2022. doi: 10.1016/j.gim.2022.03.016.