

## Relato de caso: Síndrome de Marfan e Marshall-Smith

### Clinical case report: Malan and Marshall-Smith Syndrome

### Resporte de caso: Síndrome de Malan y Marshall-Smith

Recebido: 14/01/2025 | Revisado: 23/01/2025 | Aceitado: 24/01/2025 | Publicado: 26/01/2025

#### Patrícia Aparecida de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5823-0922>  
Hospital Universitário Alzira Velano, Brasil  
E-mail: [patriciacangere@yahoo.com.br](mailto:patriciacangere@yahoo.com.br)

#### Marcela Silveira Carvalho Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1879-6166>  
Hospital Universitário Alzira Velano, Brasil  
E-mail: [mah2110@hotmail.com](mailto:mah2110@hotmail.com)

#### Resumo

O gene do fator nuclear I/X (*NFIX*) codifica um fator de transcrição expresso ubiquamente cujas mutações levam a dois distúrbios alélicos caracterizados por anormalidades de desenvolvimento, esqueléticas e neurais, a saber, síndrome de Malan (SMAL) e síndrome de Marshall-Smith (SMS). Mutações *NFIX* associadas a SMAL se agrupam principalmente no exon 2 e são eliminadas por decaimento mediado por nonsense (NMD) levando à haploinsuficiência *NFIX*, enquanto mutações *NFIX* associadas a SMS se agrupam nos exons 6–10 e escapam do NMD e resultam na produção de proteínas *NFIX* mutantes dominantes negativas. Este trabalho teve como objetivo relatar um caso clínico, paciente sexo masculino, diagnosticado com SMS aos 2 meses, e, posteriormente com SMA; apresentando complicações respiratórias graves desde o nascimento. Observou-se que a SMAL é um distúrbio de supercrescimento, caracterizado por um hábito delgado, mãos longas e idade óssea avançada, deficiência intelectual moderada a grave, fenótipo facial incomum consistindo de um rosto longo e triangular com uma testa proeminente, lábio inferior evertido e queixo proeminente, e problemas comportamentais. A maturação óssea acelerada e o atraso global moderado a grave no desenvolvimento/deficiência intelectual são as principais manifestações clínicas de pacientes com SMS, que apresentam uma constelação de sintomas únicos, incluindo dismorfismos orofaciais, maturação óssea acelerada e displasias, retardo mental e doenças respiratórias. Concluiu-se que o reconhecimento clínico das características físicas, de desenvolvimento e comportamentais é importante não apenas para o diagnóstico, prognóstico e aconselhamento das famílias, mas também aumenta a nossa compreensão da base biológica do fenótipo físico e comportamental humano.

**Palavras-chave:** Malformações musculoesqueléticas; Desequilíbrio Alélico; Retardo de desenvolvimento.

#### Abstract

The nuclear factor I/X (*NFIX*) gene encodes a ubiquitously expressed transcription factor whose mutations lead to two allelic disorders characterized by developmental, skeletal, and neural abnormalities, namely Malan syndrome (SMAL) and Marshall-Smith syndrome (SMS). SMAL-associated *NFIX* mutations cluster mainly in exon 2 and are eliminated by nonsense-mediated decay (NMD) leading to *NFIX* haploinsufficiency, whereas SMS-associated *NFIX* mutations cluster in exons 6–10 and escape NMD and result in the production of dominant-negative mutant *NFIX* proteins. This work aimed to report a clinical case of a male patient diagnosed with SMS at 2 months of age, and later with SMA; presenting severe respiratory complications since birth. SMAL has been shown to be an overgrowth disorder characterized by a slender habitus, long hands, and advanced bone age, moderate to severe intellectual disability, an unusual facial phenotype consisting of a long, triangular face with a prominent forehead, everted lower lip, and prominent chin, and behavioral problems. Accelerated bone maturation and moderate to severe global developmental delay/intellectual disability are the main clinical manifestations of patients with SMAL, who present with a constellation of unique symptoms, including orofacial dysmorphisms, accelerated bone maturation and dysplasias, mental retardation, and respiratory disease. It was concluded that clinical recognition of physical, developmental, and behavioral features is important not only for diagnosis, prognosis, and family counseling, but also increases our understanding of the biological basis of the human physical and behavioral phenotype.

**Keywords:** Musculoskeletal malformations; Allelic imbalance; Developmental delay.

#### Resumen

El gen del factor nuclear I/X (*NFIX*) codifica un factor de transcripción expresado de forma ubicua cuyas mutaciones conducen a dos trastornos alélicos caracterizados por anomalías del desarrollo, esqueléticas y neurales, a saber, el síndrome de Malan (MALS) y el síndrome de Marshall-Smith (SMS). Las mutaciones de *NFIX* asociadas a SMAL se agrupan principalmente en el exón 2 y se eliminan mediante desintegración mediada sin sentido (NMD) que conduce a la haploinsuficiencia de *NFIX*, mientras que las mutaciones de *NFIX* asociadas a SMS se agrupan en los exones 6 a 10

y escapan de NMD y dan como resultado la producción de proteínas mutantes negativos dominantes de NFIX. Este trabajo tuvo como objetivo reportar el caso clínico de un paciente masculino, diagnosticado con SMS a los 2 meses de edad, y posteriormente con AME; presentando complicaciones respiratorias graves desde el nacimiento. Se ha observado que SMAL es un trastorno de crecimiento excesivo caracterizado por un hábito esbelto, manos largas y edad ósea avanzada, discapacidad intelectual de moderada a grave, fenotipo facial inusual que consiste en una cara larga y triangular con frente prominente, labio inferior evertido y mentón prominente, y problemas de conducta. La maduración ósea acelerada y el retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual de moderado a grave son las principales manifestaciones clínicas de los pacientes con SMS, que presentan una constelación de síntomas únicos, que incluyen dismorfismos orofaciales, maduración ósea acelerada y displasias, retraso mental y enfermedades respiratorias. Se concluyó que el reconocimiento clínico de las características físicas, de desarrollo y de comportamiento es importante no sólo para el diagnóstico, pronóstico y asesoramiento de las familias, sino que también aumenta nuestra comprensión de las bases biológicas del fenotipo físico y de comportamiento humano.

**Palabras clave:** Malformaciones musculoesqueléticas; Desequilibrio alélico; Retraso en el desarrollo.

## 1. Introdução

O gene do fator nuclear IX (*NFIX* - (do inglês, nuclear fator IX - *NFIX*)) (MIM #164005), localizado no cromossomo 19p13.2, consiste em 11 exons que codificam 14 transcrições, das quais 11 são codificadoras de proteínas. O *NFIX* codifica um fator de transcrição expresso ubiquamente que faz parte da família de genes *NFI*, que em mamíferos consiste em *NFIA*, *NFIB*, *NFIC* e *NFIX*. Esses fatores de transcrição compartilham um domínio de ligação e dimerização de DNA N-terminal altamente conservado, que se liga como homo ou heterodímeros à sequência palindrômica de consenso 5'-TTGGC(N5)GCCAA-3' presente nas regiões promotoras de genes virais e celulares, e um domínio de transativação/repressão C-terminal variável, que pode potencialmente fornecer uma gama de interações preferenciais com outras proteínas para ativar ou suprimir a transcrição. Os fatores de transcrição *NFI* desempenham papéis importantes na regulação da diferenciação, quiescência e diferenciação de células-tronco durante o desenvolvimento de órgãos que incluem pulmão, rim, fígado, sangue, coração, esqueleto e sistema nervoso (Kooblall et al., 2023).

Este gene desempenha um papel importante na iniciação da transcrição para vários genes. No desenvolvimento embrionário humano, a expressão *NFIX* pode ser detectada durante o desenvolvimento cerebral e esquelético (Chen et al., 2020). Mutações heterozigotas no gene *NFIX* podem levar a dois distúrbios alélicos raros autossômicos dominantes, a síndrome de Marshall-Smith (MIM# 164005) e a síndrome de Malan (MIM# 614753) são condições ultrararas (prevalência < 1/1000 000), devido a microdeleções cromossômicas heterozigotas envolvendo a região 19p13 e 19p13.2 (ou variantes de perda de função no gene *NFIX*), respectivamente (Priolo et al., 2018; Alfieri et al., 2022).

As variantes do *NFIX* associadas à síndrome de Malan (SMAL) são variantes missense localizadas principalmente nos exons 2 a 4 que codificam o domínio de ligação e dimerização do DNA N-terminal ou são variantes de truncamento de proteína que desencadeiam o decaimento do mRNA mediado por nonsense (NMD), resultando em haploinsuficiência do *NFIX*. As variantes do *NFIX* associadas à síndrome de Marshall-Smith (SMS) são de truncamento de proteína e estão agrupadas entre os exons 6 e 10, incluindo uma deleção recorrente mediada por Alu dos exons 6 e 7, que pode escapar do NMD. O fenótipo mais grave da SMS é, provavelmente, devido a um efeito dominante negativo dessas variantes de truncamento de proteínas que escapam da NMD (Zhao et al., 2024).

A SMAL é herdada de forma autossômica dominante, caracterizada por um fenótipo facial incomum (incluindo um rosto longo e triangular, linha capilar anterior alta com testa proeminente, ponte nasal deprimida, olhos fundos, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, nariz curto com narinas antevertidas e ponta arrebitada, filtro longo, boca pequena que geralmente é mantida aberta, vermelhão fino do lábio superior, lábio inferior evertido e queixo proeminente), crescimento excessivo generalizado, macrocefalia (Priolo et al., 2018; Priolo, 2024). A SMAL é alélica à SMS, que é caracterizada por maturação esquelética acelerada, atraso no desenvolvimento (moderado a grave), retardo mental e de crescimento (baixa estatura com anormalidades esqueléticas) e por uma Gestalt facial típica (como testa proeminente/alta, face média subdesenvolvida,

proptose, órbitas rasas, escleras azuis, ponte nasal deprimida e micrognatia), disostose, escoliose progressiva e comprometimento respiratório (com narinas antevertidas, lábios evertidos e obstruções das vias aéreas) (Priolo et al., 2018). Sendo que o comprometimento respiratório é o responsável pela maioria de mortes no período neonatal e na primeira infância (Adam et al., 2005).

Ao comparar as principais características de SMAL e SMS, as duas condições foram caracterizadas como entidades clinicamente distintas e alélicas, apesar de alguma sobreposição clínica. Recentemente, uma DI mais grave, fala e linguagem prejudicadas, menos habilidades de comportamento adaptativo e interação social recíproca foram relatadas na SMS em comparação com a SMAL (Mulder et al., 2020).

Considerando a raridade de ambas as condições, este trabalho teve como objetivo relatar um caso clínico, paciente sexo masculino, diagnosticado com SMS aos 2 meses, e, posteriormente com SMA; apresentando complicações respiratórias graves desde o nascimento, o qual vale a pena investigar e avaliar o manejo adequado para estas condições, visto que, recentemente, um caso foi detectado em hospital referência, em município do Sul de Minas Gerais, Brasil. Esta abordagem é fundamental para práticas de planejamento familiar e aconselhamento genético em famílias com indivíduos afetados.

## 2. Metodologia

O presente trabalho é de natureza qualitativa e do tipo relato de caso (Pereira et al., 2018), de um paciente com diagnóstico de Síndrome de Malan e Marshall-Smith. Este relato é apoiado por revisão bibliográfica narrativa (Rother, 2007; Mattos, 2015; Casarin et al., 2018) que é auxiliar a metodologia principal. O caso relatado foi apresentado/diagnosticado no Hospital Universitário Alzira Velano, no município de Alfenas-MG.

Para embasamento científico do referido caso clínico, foi realizado um levantamento bibliográfico na base de dados da MedLine/PubMed, por meio dos descritores “Malan syndrome”, “NFIX mutation”, “overgrowth disorder”, “Marshall-Smith syndrome”, “malformation” priorizando-se artigos e periódicos publicados no idioma inglês, nas últimas 3 décadas. Esta maior periodicidade de publicações é devida à raridade/escassez de casos de ambas as síndromes.

O presente estudo seguiu os critérios éticos com os responsáveis pelo paciente assinando o documento: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) permitindo a divulgação de informações do paciente para fins científicos e, também com registro e aprovação em comitê de ética do Hospital Universitário Alzira Velano, no município de Alfenas-MG.

## 3. Resultados e Discussão

### 3.1 Relato de Caso

Paciente L.M.M., sexo masculino, nascido em 14.05.2023, de parto normal (gravidez de risco – HAS), com 2.500g, 49cm de comprimento, perímetro cefálico de 35,5 cm, idade gestacional 37,6 semanas (USG). Capurro: 35, 4 sem.

Foi admitido na UTI Neonatal logo após o nascimento e permanecendo nela por 45 dias. Inicialmente, com desconforto respiratório importante e dificuldade de passagem de sonda nasal. Evoluiu rapidamente para insuficiência respiratória grave, necessitando de intubação traqueal e ventilação mecânica (VM). Em VM manteve-se com parâmetros ventilatórios baixos e radiografia de tórax normal. Em episódio de extubação acidental houve imediata insuficiência respiratória, requerendo reintubação.

Cogitou-se como diagnóstico sindrômico provável, a Síndrome de Pfeiffer devido às características observadas, tais como: implantação baixa de orelhas, exoftalmia, fonte abaulada com achatamento occipital, criptorquidia, flacidez, membros lombos, clinodactilia, sindactilia cutânea, hálux volumoso, prega plantar vertical, aumento da distância intermamilar, palato ogival, micrognatia, estenose óssea de coanas.

Em 15/05/2023 recebeu vacinação para Hepatite B.

Em 16/05/2023 foram realizados: 1) um exame neurológico por meio de uma USTF, o qual não identificou anormalidades; 2) Uma ultrassonografia abdominal total não apresentava anormalidades. Os testículos não foram visualizados; e, 3) Apresentou icterícia.

Em 17/05/2023 foram realizados: avaliação oftalmológica sem anormalidades, com reflexo do olho vermelho normal (bilateral); Ecocardiograma demonstrando PCA 1,9MM + FOP; e, foi solicitado cariótipo.

Em 18/05/2023 iniciou fototerapia Sky para tratamento da icterícia, mantida até o dia 24/05/2023.

Em 22/05/2023: Teste do pezinho, com resultado normal

Em 02/06/2023 – com 19 dias de vida.

- a) Sepsis tardia com hipoatividade, taquicardia e dessaturação, sendo ministrados Amoxicilina com clavulanato + amicacina IV/7 dias, substituído por Vancomicina e Cefotaxina (14 dias) devido à persistência da hipoatividade e resíduos gástricos sujos volumosos. Houve boa resposta clínica e laboratorial.
- b) Ao exame tomográfico mostrou estenose de coana óssea, sendo então, submetido à traqueostomia. No pós-operatório houve melhora rápida do padrão respiratório e no 2º DPO já não necessitava de assistência ventilatória, sendo mantido em Venturi por 2 dias e, posteriormente, permanecendo em ar ambiente, necessitando apenas de cuidados de higienização e aspiração de secreções da traqueostomia.

Em 08/06/2023 foi realizada transfusões de glóbulos e repetida em 19/06/2023.

Em 10/06/2023 repetido ecocardiograma apresentando FOP e ausência de PCA.

Em 26/06/2023 e 01/07/2023 foi realizado o TSH, com resultados de 7,22mcUI/nL e 3,61mcUI/nL, respectivamente.

Em 30/06/2023 foi realizado teste da orelhinha e o bebê falhou na triagem auditiva.

Em 07/07/2023, uma TC do crânio mostrou coanas de pequenas dimensões, hipertelorismo.

Em 18/07/2023, recebeu vacinação para BCG, Hexavalente e pneumo conjugada 10v.

Em 22.01.2024, foi solicitado sequenciamento completo do exoma (apêndice 1), considerando-se atraso do desenvolvimento, traqueostomia e distúrbios. O DNA extraído foi submetido à captura de regiões de interesse e sequenciamento de nova geração. Foram analisadas as regiões codificantes de aproximadamente 22 mil genes nucleares. Metodologia descrita como eficaz na detecção de variações de ponto e pequenas inserções e deleções.

O resultado demonstrou de presença de variante patogênica em heterozigose no gene NFIX, descrita como NM\_001365902.3, c.955+1G>T:p, associada a SMS (OMIM:602535) e SMA (OMIM:614753).

Os dados da análise foram (Apêndice 2):

Profundidade média: 61,8

Porcentagem de bases-alvo com profundidade de 10x: 98.7

Porcentagem de bases-alvo dos genes do ACMG com profundidade acima de 10x: 99.8

Porcentagem de bases-alvo dos genes do OMIM com profundidade acima de 10x: 99.5

A interpretação do resultado, segundo o laboratório (Grupo Pardini) foi a seguinte: a variante c.955+1G>T:p consiste em uma substituição do nucleotídeo guanina por timina em posição canônica de sítio de splicing. Alterações que afetam o sítio de splicing podem levar à formação de um RNA mensageiro anômalo levando ao decaimento da proteína gerada com a alteração.

ID: rs398122886

Posição genômica: chr19:13075672 (GRCh38/Hg38)

PVS1: variante em posição canônica de sítio de splicing com predição de alteração do tipo nonsense-mediate decay – NMD e presente em éxon relevante para o transcrito.

PS4\_suporte: variante descrita como patogênica na literatura científica (Clinvar Id:36965; OMIM:164005.0010; PMID: 20673863).

PM2: variante ausente ou com baixa frequência dos bancos de dados populacionais gnomAD, 1000Genomas, ABraOM e TOPMED.

Em 12/03/2024 deu entrada no PS de pediatria, com queixa de tosse e aumento de secreção em cânula traqueal, associado a febre e esforço respiratório há 2 dias. Ao exame apresentava-se corado, anictérico, acianótico, afebril, pulsos cheios e simétricos e boa perfusão capilar; MVF com presença de roncos e sibilos difusos, associados a tiragem intercostal, subdiafragmática e batimento de aleta nasal.

- a) Solicitou-se exames laboratoriais e radiografia de tórax, optando-se pela internação hospitalar para otimização do cuidado.
- b) Foi mantido suporte, solicitados exames laboratoriais, culturas e covid (positivo + bronquiolite)
- c) Mantido suporte/antibioticoterapia, sintomáticos e acompanhamento.

Durante a internação hospitalar, permaneceu estável hemodinamicamente sem alterações, com melhora do desconforto/tosse e secreção.

Não apresentou episódios febris e sem novas intercorrências durante a internação, com boa evolução clínica, optando-se pela alta hospitalar.

Na conduta pós-alta hospitalar recomendou-se:

- a) Encaminhamento ao ambulatório de Pediatria, Pneumopediatria, Neuropediatria para seguimento linear;
- b) Amoxicilina + Clavulanato 50mg/kg/dia – por 7 dias;
- c) Prednisolona 3mg/ml-dose: 1mg/kg/dia – por 5 dias;
- d) Salbutamol 100mcg – 3 puffs com espaçador e máscara de 04/04 horas, por 2 dias; após, 3 puffs 06/06 horas, por 6 dias;

### 3.2 Síndrome de Marshal-Smith

A síndrome de Marshal-Smith (SMS) foi descrita pela primeira vez, em 1971, por Marshall e colaboradores e, foi, originalmente, considerada uma entidade esporádica de etiologia desconhecida. Os dois casos de SMS foram identificados em pacientes infantis do sexo masculino, que morreram aos 20 meses de idade. Ambos nasceram de pais não consanguíneos e tinham um cariótipo normal (Adam et al., 2005).

A SMS é uma doença rara que só foi documentada em cerca de 50 indivíduos em todo o mundo. Parece afetar homens e mulheres igualmente e os sintomas estão tipicamente presentes no nascimento. Não parece haver uma população étnica com mais risco para o transtorno e os cerca de 50 casos descritos fazem parte de uma coorte internacional e estão incluídos nos registros de doenças raras. Os casos parecem ser esporádicos, pois não há histórico familiar ou parentesco que possa levar a um transtorno (Chen et al., 2020).

Na SMS, as variantes de NFIX são agrupadas nos exons 3'-prime (variantes de frameshift ou deleções intragênicas confinadas principalmente aos exons 6 a 7) e escapam ao decaimento de mRNA mediado por mutações Nonsense (Nonsense mediated decay -NMD), levando a proteínas anormais com um terminal C compartilhado aberrante cauda e domínios de ligação e dimerização de DNA preservados, resultando em um possível efeito negativo dominante (Priolo et al., 2018). Os tipos de variantes mais comuns que levam à SMS são variantes de deslocamento de quadro e de sítio de emenda. A maioria dos indivíduos com SMS são os primeiros indivíduos em suas famílias a ter esta síndrome e, como tal, são casos “novos” (Chen et al., 2020). As chances de outra criança dos mesmos pais ter SMS novamente são muito pequenas, assim como as chances de irmãos e irmãs saudáveis de alguém com SMS também terem um filho com SMS são as mesmas de todos os outros na população (Marshall-Smith.org, 2024).

As características marcantes da Síndrome são falhas no desenvolvimento, com indivíduos apresentando baixa estatura, uma cabeça longa com olhos e testas proeminentes, queixos pequenos, glossoptose, megalocórnea, escleras azuis, ponte nasal plana, micrognatia e narinas antevertidas (Figuras 1) (Malan et al., 2010). Alguns indivíduos apresentam hirsutismo e hérnia umbilical (marshallsmith.org, 2023).

**Figura 1** – Pacientes com SMS.



Fonte: MSS-USA.ORG (2023).

A síndrome é caracterizada por uma constelação de características envolvendo os sistemas neurológico e respiratório, e maturação esquelética avançada para a idade, juntamente com osteopenia e esclerose, levando alguns a descrever este tipo de ossificação como “desarmônica”, levando os pacientes a terem baixo tônus e fraqueza muscular (Sperli et al., 1993), bem como anomalias esqueléticas, como falanges alargadas com epífises anormais, ossos longos afinados ou arqueados e vértebras dismórficas que levam à escoliose, cifose, osteopenia, fraturas e hiperextensibilidade, bem como instabilidade cervical, torácica ou lombar (Figura 2) (Adam et al., 2005); e podem apresentar sintomas adicionais, incluindo um esterno mais curto, bem como um vinco profundo entre o dedão do pé e o segundo dedo do pé (Chen et al., 2020).

**Figura 2** – Paciente de 6 anos de idade, com SMS, apresentando problemas cardiorrespiratórios e escoliose torácica.



Fonte: Cemim et al. (2018).

As dificuldades respiratórias podem soar como uma respiração alta e barulhenta, devido à extensão anormal do pescoço, com a língua bloqueando as vias aéreas. Algumas características relacionadas à traqueia dos pacientes com SMS incluem o desenvolvimento anormal da estrutura em forma de folha na garganta, que impede que alimentos e líquidos entrem na traqueia. As passagens nasais podem ser menores e esses pacientes podem ter uma laringe anormal com cartilagem mole (Chen et al., 2020). Foi afirmado que a maioria dos bebês afetados pela SMS sucumbe à morte no início da vida. Isso geralmente ocorre devido às complicações pulmonares, como aspiração e obstrução pulmonar crônica, levando à infecções pulmonares, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita (Salter et al., 2010).

Distúrbios neurológicos podem consistir em ausência de corpo caloso, macrogíria (sulcos maiores do que o normal no cérebro), dilatação ventricular ou hidrocefalia, leucomalácia periventricular, perda de células cerebrais, resultando em retardo motor e mental. Eles também podem apresentar hipoplasia do nervo óptico (Salter et al., 2010).

Pacientes com SMS podem ter sistemas imunológicos fracos e, em raras ocasiões, bebês com essa síndrome podem nascer com parte de seus intestinos fora de seus corpos através do umbigo (Chen et al., 2020).

Observações comportamentais estruturadas durante avaliações diretas mostraram que pacientes com SMS tinham um comportamento amigável, poucas respostas recíprocas e nenhum contato direto com os olhos do entrevistador. Todos focados no contato físico, buscando tocar o pesquisador com as mãos, buscando proximidade física. A fala e a linguagem eram limitadas e alguns usavam apenas algumas palavras. O movimento corporal, caracterizado pela inquietação, intensificou-se com o aumento da tensão e do esforço. Houve um foco claro em alguns objetos favoritos e um comportamento persistente para obtê-los. Problemas sensoriais ficaram evidentes com a exploração tátil manual dos materiais. Os estímulos ambientais (visuais e auditivos) distraíam facilmente e a capacidade de atenção era comumente curta. Portanto, recuperar a atenção nestes pacientes é comumente difícil. Além disso, eles demonstraram um humor positivo e nenhuma ansiedade evidente (Mulder et al., 2020).

Pacientes com SMS são diagnosticados com base em achados clínicos e sintomas, bem como no uso de exames de raio-X para identificar as alterações esqueléticas. O diagnóstico genético é realizado com achados por mutações no gene NFIX (Chen et al., 2020).

A síndrome de Weaver é semelhante à SMS no sentido de que o crescimento e a idade óssea são mais rápidos do que o normal, ou idade óssea avançada. Pacientes com síndromes de Weaver e SMS tendem a ter seu surto de crescimento precocemente, mas param de crescer mais cedo em comparação a indivíduos normais. No entanto, pacientes com síndrome de Weaver geralmente estão acima do peso, enquanto pacientes com SMS estão abaixo do peso.

Várias características comumente encontradas na SMS – como altura, miopatia muscular, neuropatia periférica – também aparecem na síndrome de Klinefelter e Marfan. Pacientes com SMS apresentam uma quantidade excessiva de hormônios de crescimento antes da puberdade, levando a um crescimento significativo em altura e peso – gigantismo – onde podem crescer até 2,5 mts; podem apresentar anormalidades musculares e nervosas. Os tecidos musculares amolecem gradualmente e levam os músculos a perderem sua força – essa condição é chamada de miopatia muscular. Também podem ter problemas com seus nervos – neuropatia periférica – onde as mensagens do cérebro não são enviadas adequadamente para o resto do corpo (Chen et al., 2020).

A síndrome de Sotos é uma doença hereditária rara caracterizada por crescimento excessivo (acima do percentil 90) durante os primeiros 4 a 5 anos de vida. Anormalidades do sistema nervoso, incluindo agressividade, irritabilidade, falta de jeito, andar desajeitado e atraso no desenvolvimento intelectual às vezes também ocorrem. As características físicas incluem olhos que parecem estar anormalmente distantes (hipertelorismo) e inclinados. Tanto a síndrome de Sotos quanto a SMS compartilham sintomas sobrepostos, incluindo idade óssea avançada, cabeça excessivamente grande, atraso intelectual, escoliose e características faciais anormais (Chen et al., 2020).

A síndrome de McCune-Albright (osteíte fibrosa disseminada) e a SMS têm sintomas semelhantes envolvendo os sistemas endócrino, muscular e ósseo. No entanto, a síndrome de McCune-Albright exibe sintomas adicionais, incluindo uma alteração na integridade óssea que produz dor, aumento da deformidade e incapacidade, bem como alterações na pigmentação da pele. A SMS exibe secreção excessiva de hormônio do crescimento, resultando em puberdade precoce, conforme documentado em uma paciente de 4 anos com altos níveis hormonais, indicando que ela estava passando pela puberdade em uma idade precoce. Crianças com síndrome de McCune-Albright são excessivamente altas durante a infância, mas seu crescimento para cedo e elas geralmente não atingem a altura normal durante a idade adulta (Chen et al., 2020).

O tratamento da SMS é baseado no manejo dos sintomas e no fornecimento de cuidados de suporte ao paciente (Chen et al. 2020). No início da vida, crianças com SMS podem passar muito tempo no hospital. Os recém-nascidos podem precisar de várias semanas ou meses de cuidados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) até que estejam estáveis o suficiente para ir para casa. A readmissão no hospital é comum nos primeiros anos, geralmente por doença respiratória ou problemas de alimentação. As complicações respiratórias geralmente exigem a colocação de uma traqueotomia para auxiliar na respiração. A remoção manual do acúmulo de muco por sucção perto da traqueotomia é comum (MSS-USA.ORG, 2023).

Para suporte respiratório, um tubo nasofaríngeo ou traqueal, ventilador ou máquina CPAP/BiPAP podem ser necessários. A maioria pode necessitar de um oxímetro de pulso para monitorar os níveis de oxigênio, uma máquina de sucção para limpar secreções das vias aéreas e oxigênio suplementar para administrar conforme necessário (Chen et al. 2020).

Tubos de ouvido podem ser colocados para infecções de ouvido frequentes e aparelhos auditivos adaptados para perda auditiva. Tubos de alimentação, temporários ou permanentes, são quase sempre necessários. É comum que uma pessoa com SMS tenha deficiência visual (MSS-USA.ORG, 2023).

Para problemas ortopédicos, órteses personalizadas podem ajudar a dar suporte a tornozelos fracos ou retardar a progressão da escoliose. Equipamentos adaptativos, como cadeiras de rodas, andadores, treinadores de marcha, estruturas de pé, dispositivos de comunicação, cadeiras de banho e assentos especializados estão disponíveis e podem ser ferramentas muito úteis no desenvolvimento (MSS-USA.ORG, 2023).

Devido aos atrasos no desenvolvimento, programas de educação especial e outros recursos de suporte podem ser realizados em pacientes em idade escolar (Chen et al., 2020).

Pacientes com SMS geralmente não sobrevivem além da primeira infância, principalmente devido a complicações respiratórias, como pneumonia por aspiração (Salter et al., 2010). Foram relatados casos de crianças que sobreviveram por mais tempo (9 anos de idade), mas não apresentavam problemas respiratórios graves (Aggarwal et al, 2017). Mas um estudo realizado por Borque et al. (2017) descreveu uma paciente de 38 anos com SMS, com problemas respiratórios, que levava uma vida normalmente, inclusive com atividade sexual ativa, fazendo uso de método contraceptivo subdérmico.

Nos pacientes com SMS, as dificuldades sensoriais dificultam respostas adaptativas adequadas ao ambiente e à participação nas atividades diárias. Portanto, a aplicação de adaptações ambientais pode prevenir a super ou subestimulação sensorial. Mulder et al. (2020) aplicaram algumas adaptações nas avaliações presenciais diretas para atender às necessidades sensoriais dos participantes, num esforço para avaliar suas melhores habilidades (por exemplo, avaliação em ambiente familiar, cortinas fechadas e uso de brinquedos preferidos). Reservar algum tempo para se habituar à situação, a proximidade de uma pessoa conhecida e a rápida clareza dos procedimentos revelaram-se úteis. Segundo eles, é importante estudar o processamento sensorial como parte do perfil de desenvolvimento do indivíduo seguindo uma bateria de avaliação dedicada. Atender às necessidades sensoriais individuais (por exemplo, ativação através do uso de materiais coloridos ou redução de estímulos ambientais) evita a super ou a subestimulação, melhorando assim a participação, a aprendizagem e o funcionamento diário.

Noguchi et al. (2020) descreveram o manejo perioperatório para transecção da artéria inominada em um caso de fístula da artéria traqueo-inominada (FATI), em uma menina japonesa de 4 anos de idade, diagnosticada com SMS aos 2 meses de idade. Ela nasceu com 37 semanas de gestação com parto natural, com escores APGAR de 7 e 8 em 1 e 5 min, respectivamente e foi imediatamente entubada devido à respiração forçada e hipoxemia. Ela foi submetida a traqueostomia para traqueomalácia aos 3 meses de idade, seguida de gastrostomia aos 2 anos de idade, mas não necessitou de suporte ventilatório. Um mês antes da admissão da paciente no hospital, sangramento traqueal intermitente foi observado e controlado por uma mudança no tamanho menor da cânula e no comprimento mais curto. Seguida de hospitalização devido a amigdalite aguda e hipoxemia induzida por pneumonia. Sangramento traqueal intermitente reapareceu, e granulação no local distal da cânula sem sangramento foi detectada por broncoscopia. A tomografia computadorizada com contraste revelou tecido conjuntivo extremamente fino entre a artéria inominada e a traqueia, sugerindo FATI. Para realização da cirurgia, foi realizada anestesia intravenosa total sem trocar o tubo de traqueostomia, porque a hipersalivação e a anormalidade craniofacial da paciente previam intubação oral difícil, e havia possibilidade de ressangramento devido à estimulação inadvertida da granulação. A cirurgia concluída sem intercorrências e ela recebeu ventilação mecânica sob sedação por um dia, seguida de desmame sem complicações.

Butlet (2004) descreveu um caso de paciente diagnosticado com síndrome de Marshall-Smith com 1 mês de idade devido à idade óssea avançada, hipotonia, anomalias craniofaciais (testa proeminente, órbitas rasas com proptose ocular,

micrognatia, ponte nasal achatada, narinas antevertidas e atresia coanal esquerda, canais auditivos pequenos) e retardo de crescimento. Ele pesava 3.025 g (5º percentil), o comprimento era de 58 cm (95º percentil) e a circunferência da cabeça era de 37 cm (50º percentil). Um exame esquelético com 1 mês de idade foi significativo para uma idade óssea estimada de 3–4 anos nos punhos, cotovelos e epífises femorais. Um cistograma miccional mostrou um reflexo vesicoureteral grau III à esquerda. Um ecocardiograma e um eletrocardiograma foram normais. Aos 4 anos e meio de idade, pesava 17,7 kg (40º percentil), a altura era de 99 cm (5º percentil) e a circunferência da cabeça era de 53,6 cm (95º percentil). Ele tinha um occipital achatado, mãos e pés de aparência larga com aumento da sudorese bilateralmente e limitação da amplitude de movimento das articulações. Apresentou infecções crônicas de ouvido desde a infância com drenagem e pequenos canais auditivos externos bilaterais. Suas escleras eram azuis e os olhos eram proeminentes, exigindo uso de óculos. Sua avaliação cardiovascular era normal, enquanto seu exame neurológico mostrou tônus geral diminuído e extremidades levemente hiper-reflexivas, além de apresentar desenvolvimento psicomotor atrasado. Ele passou por três fundoplicaturas e era alimentado por um tubo de gastrostomia. Também passou por uma cirurgia facial reconstrutiva, incluindo avanço orbital superior aos 15 meses de idade para corrigir as anomalias craniofaciais. A idade óssea naquela época era de 10 anos. Mais tarde, ele passou por um reparo de hérnia diafragmática esquerda. Aos 3 anos e meio de idade, sua idade óssea era de 11 anos. Estudos de raios-X também mostraram osteopenia, escoliose e uma formação calosa no rádio médio do braço direito com uma linha de fratura. Não houve relato de trauma (Butlet, 2004).

No mesmo sentido, Salter et al. (2010) descreveram um tratamento de paciente de 30 anos de idade, com SMS, apresentando dor secundária a displasias bilaterais de quadril não controladas. O tratamento proposto foi uma série de três injeções intra-articulares no quadril, guiadas por fluoroscopia com hialuronato de sódio (Hyalgan®), administradas semanalmente. A paciente tolerou bem o procedimento, sem complicações. Segundo os autores, no momento da primeira visita, a paciente chegou em cadeira de rodas e o movimento passivo de seus quadris lhe causou grande sofrimento. Dois meses após a última injeção, ela chegou para consulta caminhando, semi-independente. Seus pais observaram que as injeções diminuíram com sucesso a frequência e a intensidade de seus episódios dolorosos, proporcionando uma melhora acentuada em seu funcionamento diário.

#### 4. Conclusão

Diversos estudiosos apoiam a proposta de considerar a SMS e a SMAL como duas entidades separadas. Entretanto, estudos sobre novas variantes de NFIX revelaram características fenotípicas sobrepostas que se assemelham a ambas as entidades. As deficiências cognitivas, adaptativas e sensoriais são comuns em ambas as síndromes. Mas, pacientes com SMS apresentam DI mais grave, menos habilidades comportamentais adaptativas, maior comprometimento da fala e da linguagem e menos interação social recíproca quando comparados aos participantes com SMAL (Mulder et al., 2020).

Também alguns achados faciais, como testa proeminente, nariz curto com narinas antevertidas e lábio inferior evertido, estão presentes em indivíduos com ambas as condições, embora geralmente mais pronunciados em indivíduos com SMS. Um habitus delgado e anormalidades do esterno são incomuns em indivíduos com SMS. A escoliose é comum em indivíduos com ambas as condições, embora a escoliose seja tipicamente mais severa e progressiva em indivíduos com SMS. Hipertricose e hipertrofia gengival são quase completamente limitadas a indivíduos com SMS (Priolo et al., 2018; Priolo, 2024).

Características fenotípicas e macrocefalia podem confirmar clinicamente o diagnóstico, mas uma avaliação genética e subsequente confirmação molecular são obrigatórias para diagnosticar a SMAL (Priolo et al., 2018; Mulder et al. 2020). No presente relato de caso clínico, o diagnóstico foi confirmado por um sequenciamento completo de exoma.

Conforme descrito na literatura, pacientes com SMAL e SMS apresentam dificuldades respiratórias, sendo estas as causas mais frequentes de morte no início da vida (Salter et al., 2010; Cemim et al., 2018; Chen et al., 2020; Noguchi et al.,

2020). Indo de encontro com estas afirmações, o paciente do estudo de caso descrito neste trabalho, apresentou complicações/dificuldades respiratórias, sendo por isto encaminhado para internação em UTIN e permanecendo por 45 dias.

Sobreviventes de longo prazo foram relatados recentemente, devido ao diagnóstico precoce e intervenções bem-sucedidas, como traqueostomia e ventilação com pressão positiva (Noguchi et al. 2020). Também no presente relato de caso clínico, o bebê foi submetido a uma traqueostomia com apenas 19 dias de vida.

Uma abordagem multidisciplinar é essencial para lidar com a própria deficiência e para adquirir e desenvolver competências que garantam o melhor funcionamento possível na vida cotidiana (Priolo et al., 2018; Mulder et al., 2020). Corroborando com estas informações, o bebê do caso clínico descrito foi encaminhado ao ambulatório de Pediatria, Pneumopediatria, Neuropediatria para seguimento linear.

Portanto, pode-se concluir que o reconhecimento clínico das características físicas, de desenvolvimento e comportamentais é importante não apenas para o diagnóstico, prognóstico e aconselhamento das famílias, mas também aumenta a nossa compreensão da base biológica do fenótipo físico e comportamental humano.

## Referências

- Adam, M. P. et al. (2005). Marshal-smith syndrome: natural history and evidence of na osteochondrodysplasia with connective tissue abnormalities. *Am J Med Genet.* 137, 117-124.
- Aggarwal, A. et al. (2017). Marshall-smith syndrome: novel pathogenic variant and previously unreported association with precocious puberty and aortic root dilatation. *Eur J Med Genet.* 60(7), 391-4.
- Borque, A. I. et al. (2017). Síndrome de Marshall-Smith en mujer adulta. Nuevos retos en anticoncepción. *Rev. Chi. Obstet Ginecol.*, 82(4).
- Butler, M. G (2004). Marshal-smith syndrome. *Am J Med Genet A*, 126\*(3), 329-30.
- Casarin, S. T. et al. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health.* 10(5). <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924>.
- Cemim, J. A. et al. (2018). Síndrome de Marshall-smith: um relato de caso. In: *Campanholi, L. L. (Org.). Fundamentos e Práticas da Fisioterapia* 15, 129-134.
- Chen, I. et al. (2020). Marshall-smith syndrome. *NORD. National Organization for Rare Disorders.*
- Dong, H. Y. et al. (2016). 19p13.2 Microdeletion including NFIX associated with overgrowth and intellectual disability suggestive of malan syndrome. *Mol Cytogenet.* 9(71).
- Koobllall, K. G. et al. (2023). A mouse model with a frameshift mutation in the nuclear fator I/X (NFIX) gene has phenotypic features of marshall-smith syndrome. *JBMR Plus*, 7(6), 10739.
- Malan V. et al. (2010). Distinct effects of allelic NFIX mutations on nonsense-mediated mRNA decay engender either a Sotos-like or a Marshall-Smith syndrome. *Am J Hum Genet.* 87(2), p 189-98.
- Mss-USA. (2025). Marshall-smith syndrome organization of the USA. About marshall-smith syndrome (MSS). <https://mss-usa.org/treatment-%26-management>.
- Marshall-smith.org (2023). Wha tis MSS? <https://marshallsmith.org/en/what-is-mss>.
- Mattos, P. C. (2015). Tipos de revisão de literatura. Unesp, 1-9. <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf>.
- Mulder, P. A. et al. (2020). Development, behaviour and sensory processing in Marshall-smith syndrome and Malan syndrome: phenotype comparison in two related syndromes. *J intellect Disabil Res*, 64 (12), p. 956-969.
- Noguchi, S., Saito, J., Kawaguchi, J., Kushikata, T., & Hirota, K (2020). Successful respiratory management of a Marshal-smith syndrome patient with a tracheo-innominate artery fistula. *JA Clin Rep.* 6 (37).
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFSM.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm.* 20(2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Salter, M., Kalmat, C., Kroll, H., & Kim, D (2010). Treatment of refractory hip pain with sodium hyaluronate (Hyalgan©) in a patient with the Marshall-smith syndrome: a case report. *J Orthop Surg Res.* 5 (61).
- Sperli, D. et al. (1993). Long survival of a patient with marshall-smith syndrome without respiratory complications. *J Med Genet*, 30(10), p. 877-879.
- Van Balkom, I. D. C. et al. (2011). Development and behaviour in Marshall-smith syndrome: an exploratory study of cognition, phenotype and autism. *J Intellect Disabil Res*, 55(10), p. 973-987.