

# Síndrome de Marfan e Ehlers-Danlos: duas colagenopatias com similaridades e diferenças

*Marfan and Ehlers-Danlos Syndrome: two collagenopathies with similarities and differences*

Julia Czelusniak<sup>1</sup>, Fernanda Ritt de Souza<sup>1</sup>, Yasmin de Sá Ortiz<sup>1</sup>, Liya Regina Mikami<sup>1</sup>, Heloisa Stadler Ribas<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Síndromes de Marfan e de Ehler-Danlos são doenças identificadas como colagenopatias, ou seja, são constituídas de defeitos na produção do colágeno ou em suas enzimas modificadoras. As duas síndromes apresentam singularidades.

**Objetivo:** Comparar e diferenciar as síndromes de Marfan e Ehler-Danlos quanto à sua fisiopatologia e manifestações clínicas.

**Método:** Revisão de literatura empregando 27 artigos publicados nos últimos 15 anos, nos idiomas português e inglês. Os critérios de inclusão foram ser o tema em colagenopatias, especialmente as síndromes de Marfan e de Ehler-Danlos.

**Resultado:** Foram utilizados 27 artigos.

**Conclusão:** Dentre as colagenopatias elas são as mais semelhantes em relação aos sintomas; porém, diferem-se no tratamento, que é específico a cada uma delas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Marfan. Síndrome de Ehlers-Danlos. Doenças do colágeno. Tratamento.

## Mensagem central

Síndromes de Marfan e de Ehler-Danlos são doenças identificadas como colagenopatias, ou seja, são constituídas de defeitos na produção do colágeno ou em suas enzimas modificadoras. As duas síndromes apresentam singularidades. O tratamento é específico para cada tipo e busca geralmente amenizar e tratar as complicações causadas pela ausência ou redução de colágeno no organismo.

## Perspectiva

Essas síndromes apresentam mais similaridades que diferenças em relação ao tecido afetado e à sintomatologia. Contudo, sua diferenciação é fundamental visto que o tratamento medicamentoso é diferente e específico a cada uma delas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Marfan and Ehler-Danlos syndromes are diseases identified as collagenopathies, that is, they consist of defects in the production of collagen or in its modifying enzymes. Both syndromes present singularities.

**Objective:** To compare and differentiate Marfan and Ehler-Danlos syndromes regarding their pathophysiology and clinical manifestations.

**Method:** Literature review using 27 articles published in the last 15 years, in Portuguese and English. The inclusion criteria were to be the subject of collagenopathies, especially Marfan and Ehler-Danlos syndromes.

**Result:** 27 articles were used.

**Conclusion:** Among the collagenopathies, they are the most similar in relation to symptoms; however, they differ in treatment, which is specific to each one of them.

**KEYWORDS:** Marfan syndrome. Ehlers-Danlos syndrome. Collagen diseases. Treatment.

<sup>1</sup>Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 17/11/2024 | Aceito em: 22/01/2025 | Data de publicação: 24/02/2025 | Correspondência: liyamikami@gmail.com | Editor Associado: Ronaldo Mafía Cuenca

### Como citar:

Czelusniak J, de Souza FR, Ortiz YS, Mikami LR, Ribas HS. Síndrome de Marfan e Ehlers-Danlos: duas colagenopatias com similaridades e diferenças. BioSCIENCE. 2025;83:e00006

## INTRODUÇÃO

As colagenopatias são doenças genéticas que afetam a produção de diversos tipos de colágeno nos indivíduos afetados. Isso pode ocorrer por variantes patogênicas no gene *FBN1* na síndrome de Marfan, e mutações em 47 genes na Ehler-Danlos, sendo estes responsáveis pela produção do colágeno ou das enzimas que modificam essa proteína. Normalmente, esses distúrbios costumam ser multissistêmicos, heterogêneos e variáveis, causando danos a vários órgãos, em especial àqueles com tecidos ricos em colágeno; portanto, seus sintomas são consideravelmente variados.<sup>1-3</sup>

O tratamento é específico para cada tipo e busca geralmente amenizar e tratar as complicações causadas pela ausência ou redução de colágeno no organismo.<sup>4</sup> O diagnóstico se dá pela avaliação dos sintomas e testes laboratoriais. Em Marfan, realizam-se ecocardiogramas/RM, exames com lâmpada de fenda e exames genéticos. Métodos similares são usados para a síndrome de Ehlers-Danlos; porém, podem ser considerados o sequenciamento do DNA ou sequenciamento de um/algum dos genes relacionados para confirmar o tipo específico da doença.<sup>5,6</sup> Ressalta-se que por ser campo de estudo muito amplo e pelas colagenoses incluírem muitas doenças, não há normas gerais de tratamento e diagnóstico a todas, pois ambas variam de acordo com a condição do paciente.

No âmbito das colagenopatias, as síndromes de Marfan e de Ehlers-Danlos se destacam por suas semelhanças nos sintomas e diferenças no tratamento e na forma de comprometimento do colágeno.

A de Marfan é ocasionada por mutações no gene *FBN1* que codifica a fibrilina-1, uma glicoproteína presente na matriz extracelular na forma de microfibrilas responsáveis pela elasticidade do tecido conjuntivo.<sup>7</sup> Um dos principais problemas decorrentes desta condição é iminente aneurisma da aorta devido à sua dilatação anormal. Além disso, manifestações nos sistemas muscular e esquelético também são comuns, incluindo alta estatura devido ao crescimento ósseo exagerado, deformidades relacionadas ao deslocamento do esterno, escoliose, pés chatos, ectasia dural e frouxidão nas articulações.<sup>7</sup> Os olhos também podem ser afetados por *ectopia lentis* e descolamento de retina. Os fenótipos da síndrome podem se manifestar em graus variáveis e acompanhamento adequado pode proporcionar maior expectativa de vida.<sup>8</sup>

Já a síndrome de Ehler-Danlos também acomete 1 a cada 5.000 nascidos vivos e é causada por falha na síntese de alguns tipos de colágeno (I, III ou V). É classificada em 13 tipos, de acordo com seus efeitos, que variam muito, atingindo desde a pele, mais elástica que o normal e com maior propensão a hematomas, apresenta articulações que são mais flexíveis e mais sensíveis a lesões que o normal e vasos sanguíneos mais finos e suscetíveis ao rompimento.<sup>9</sup>

O tratamento visa controlar os sintomas e evitar que manifestações mais simples evoluam para complicações mais complexas e danosas. A conduta médica varia de acordo com o sintoma, sua intensidade, quadro clínico específico e envolve tratamento com betabloqueadores, como na síndrome de Marfan, medicação para controle da dor, fisioterapia para ajudar na preservação e prevenção

de lesões especialmente nas articulações, e até mesmo procedimentos cirúrgicos, principalmente nos casos em que é necessária a correção de problemas ortopédicos.<sup>9</sup>

Tanto a síndrome de Marfan quanto a de Ehler-Danlos são entidades genéticas raras com a mesma incidência em indivíduos nascidos vivos, mas apesar de ambas serem colagenopatias, apresentam comprometimento do colágeno de forma diferente.

Os sintomas na síndrome de Ehler-Danlos incluem hiper mobilidade das articulações, formação anormal de cicatrizes, ferimentos cicatrizantes, vasculatura frágil e pele lisa hiperextensível. A pele pode ser esticada vários centímetros, mas volta ao normal quando liberada. Já na síndrome de Marfan os pacientes são mais altos do que a média para a idade, a envergadura do braço excede a altura e, além disso, possuem aracnodactilia e deformidade do esterno (denominada "*pectus carinatum*" ou "*pectus excavatum*").<sup>5</sup>

Portanto, tanto a síndrome de Marfan, quanto a de Ehler-Danlos têm singularidades próprias que as diferenciam das outras colagenopatias, e semelhanças entre si, que criam conexão complexa entre as 2 doenças.

Sendo assim, este trabalho teve como objetivo analisar a correlação entre as 2 síndromes focando em suas semelhanças e diferenças de forma a auxiliar médicos e outros profissionais da saúde em sua diferenciação para o diagnóstico preciso e principalmente tratamento farmacológico adequados.

## MÉTODO

Trata-se de revisão narrativa da literatura em que se utilizou artigos de revisão e relatos de casos no período de 2009 a 2024, nos idiomas português e inglês. Na busca foram consultadas as bases de dados Scielo, PubMed, Google Acadêmico e Capes Periódicos, por meio da aplicação dos seguintes descritores: síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos, doenças do colágeno e tratamento, e seus correspondentes em inglês. Os critérios de inclusão foram artigos e livros relacionados às colagenopatias, com foco na descrição geral ou no tratamento das síndromes de Marfan e de Ehlers-Danlos, resultando em 25 artigos que foram incluídos neste estudo.

## DISCUSSÃO

### Síndrome de Marfan

Descrita pela primeira vez em 1896 pelo pediatra francês Antoine Bernard-Jean Marfan, ela afeta cerca de 1 a cada 5.000 nascidos vivos, sem predomínio de sexo ou etnia. É doença autossômica dominante rara com penetrância incompleta que afeta o tecido conjuntivo, especificamente sua matriz, por alterações na síntese do colágeno.<sup>4,7,8</sup> A condição é causada por mutações no gene *FBN1*, no cromossomo 15q21.1, o que altera a quantidade e estrutura do colágeno.<sup>4,8,10</sup> Esse gene é responsável por codificar a proteína fibrilina-1, um componente da estrutura das microfibrilas (10-12 nm de tamanho) da matriz extracelular, as quais são essenciais para a elasticidade e resistência à tração do tecido conjuntivo.<sup>5,11</sup>

Assim, os sintomas principais envolvem os sistemas cardiovascular, musculoesquelético, ocular, pulmonar e

o sistema nervoso central.<sup>5</sup> Outra característica marcante é que os afetados sentem muita dor muscular, o que diminui significativamente sua qualidade de vida.<sup>12</sup> Por isso, é importante diagnóstico precoce e preciso para que a medicação adequada seja prescrita e traga mais conforto ao paciente. Ainda, a síndrome de Marfan é subdiagnosticada e por isso a importância de se analisar e conhecer suas características, além das semelhanças e diferenças com outras collagenopatias, como Ehler-Danlos.<sup>4</sup>

Algumas das manifestações mais comuns da síndrome são o prolapso da valva mitral que pode ocasionar regurgitação mitral, e é muitas das vezes o sintoma mais precoce e grave da síndrome de Marfan, uma vez que pode trazer insuficiência mais severa e levar ao óbito ainda na infância, e a dilatação da aorta descendente, geralmente mais tardia, e que pode causar, além da regurgitação mitral, regurgitação aórtica e ruptura. Por apresentar maior concentração de fibras elásticas, a raiz da aorta é mais propensa à dilatação, uma característica típica da condição.<sup>13</sup>

Quanto ao sistema musculoesquelético, a manifestação mais característica e comum é a aracnodactilia, que se configura pela presença de dedos longos e delgados, deformidades torácicas, flexibilidade articular elevada, escoliose e palato duro, o que causa arqueamento dos dentes.<sup>13</sup> A sinalização anormal de TGF- $\beta$  decorrente das alterações no gene FBN1 é responsável pelo desenvolvimento ósseo anormal e desenvolvimento de osteoporose, pois resulta em irregularidades na osteogênese e na atividade dos osteoclastos. O crescimento exagerado dos ossos faz com que problemas na coluna (principalmente escoliose) apareçam com maior frequência em pacientes com a síndrome de Marfan. Entretanto, procedimentos cirúrgicos para sua correção são significativamente mais arriscados em indivíduos com a doença.<sup>7</sup>

O diagnóstico da síndrome de Marfan exige análise ampla sobre diversos fatores do paciente, analisando histórico familiar, exames como antropometria completa, exame oftalmológico acurado com lâmpada de fenda, RX de tórax (para visualização de coluna e esterno) e ecocardiografia.<sup>13</sup> A principal forma de diagnóstico é a nosologia de Ghent, envolvendo a análise de diversos fatores, que inclui familiares afetados e manifestações da doença. Esta análise consiste em um teste de pontuação até 20, sendo necessário avaliar a presença de certos sintomas e de histórico familiar na determinação do valor de referência, z-score, para o diagnóstico (Tabela). Tais critérios foram aprimorados em 2010 para que o diagnóstico fosse mais preciso.<sup>4,8</sup>

O diagnóstico precoce é essencial para melhor prognóstico, visto que suas manifestações são progressivas e irreversíveis. Quando a doença é precocemente detectada, muitas complicações podem ser evitadas, aumentando a expectativa de vida do portador.<sup>4,8</sup> Esse diagnóstico tende a ser mais difícil na infância, pois certos sintomas se manifestam apenas na fase adulta. Logo, crianças com suspeita de síndrome de Marfan devem ser acompanhadas regularmente para monitoramento dos sintomas.<sup>4,8</sup>

Outros fatores que podem dificultar o diagnóstico são a expressividade altamente variável inter e intrafamiliar; certas manifestações clínicas serem dependentes da idade; grande

número de mutações de novo e a sobreposição clínica com várias outras doenças do tecido conjuntivo.<sup>8</sup>

**TABELA** — Nosologia de Ghent simplificada, com as características clínicas principais e respectivas pontuações

Sem histórico familiar	Com histórico familiar
Raiz da aorta $\geq$ +2 z-score e ectopia do cristalino	Ectopia do cristalino
Raiz da aorta $\geq$ +2 z-score e mutação da Fibrilina-1 (FBN-1)	Score sistemático $\geq$ 7
Raiz da aorta $\geq$ +2 z-score e score sistemático $\geq$ 7.	Raiz da aorta $\geq$ +3 z-score se < 20 anos de idade. Ou raiz da aorta $\geq$ +2 z-score se > 20 anos.
Ectopia do cristalino e mutação da Fibrilina-1	

Característica	Quantidade de pontos
Sinal do punho e do polegar	3
Pectus carinatum	2
Protusão do acetábulo	2
Pneumotórax	2
Dilatação da dura mãe	2
Deformidade do retrope	1
Sinal do punho ou do polegar	1
Baixo movimento de extensão da articulação do cotovelo	1
Pés planos	1
Estrias na pele	1
Escoliose ou problemas relacionados a posição da coluna vertebral	1
Aumento do comprimento dos MMSS e da altura	1
Miopia	1
Fendas palpebrais oblíquas	1
Prolapso da valva mitral	1

Acerca do tratamento, os afetados são orientados a não fumarem, ficarem atentos a sua pressão arterial e evitarem esportes de alta intensidade.<sup>8</sup> Os sintomas musculoesqueléticos usualmente são tratados com terapias ocupacionais ou fisioterapia, sem a necessidade de medicamentos, e para as complicações aórticas, utiliza-se betabloqueadores, que são prescritos a todos os afetados por síndrome de Marfan, incluindo crianças. Tais medicamentos reduzem a frequência cardíaca e diminuem o stress hemodinâmico sobre a parede aórtica, evitando sua dilatação e dissecação, e diminuindo o risco do surgimento de outras complicações cardiovasculares, bem como da necessidade de intervenção cirúrgica no miocárdio.<sup>8</sup> O risco mais significativo da síndrome de Marfan está associado à dilatação da aorta com o desenvolvimento eventual de aneurisma.<sup>7</sup> Conseqüentemente, seu tratamento é mais urgente e, na maioria das vezes, indispensável. Losartana é um antagonista do receptor tipo I da angiotensina II que mostrou ser capaz de prevenir a dilatação progressiva da parede da aorta. Além de sua ação anti-hipertensiva, o medicamento induz redução dos níveis plasmáticos de TGF- $\beta$ . Ainda, a losartana não interfere no receptor tipo II da angiotensina II, responsável por efeitos anti-inflamatórios e antiproliferativos, mantendo a homeostase da parede da aorta e auxiliando a prevenir os aneurismas.<sup>8</sup>

Quando a dilatação da aorta passa a se tornar fator de risco, é recomendado o procedimento de Bentall, que consiste na substituição da válvula da aorta por válvula mecânica, também chamada de enxerto valvulado composto, e que posteriormente requer o uso contínuo de anticoagulantes como a varfarina.<sup>7,14</sup>

Ademais, a natureza da síndrome de Marfan faz com que condições como miopia e astigmatismo sejam comuns

entre os indivíduos afetados. Seu tratamento é simples, sendo possível recorrer a lentes de correção.<sup>7</sup> Durante a infância, é recomendada visita a médicos geneticistas e cardiologistas. Além disso, devem ocorrer visitas periódicas a cardiologistas pediátricos e exame anual da aorta, em casos em que a dimensão da raiz aórtica excede 4 cm ou com crescimento elevado de 0,5 cm ao ano, é recomendado que esses exames sejam realizados semestralmente.<sup>7</sup> Na fase adulta, o monitoramento deve continuar constante para evitar complicações e caso surjam, tratá-las o mais cedo possível. A pressão deve ser controlada e preferencialmente mantida menor do que 130/80 mmHg, de modo a evitar quadros hipertensivos e determinados medicamentos como hidralazina, bloqueadores dos canais de cálcio e fluoroquinolonas, que estão associados ao aumento da dissecação da aorta e aumentam o risco de aneurisma. Ainda, não são recomendados esportes como mergulho e aqueles relacionados a alturas extremas devido ao risco de pneumotórax espontâneo.<sup>7</sup> O prognóstico dos portadores é relativamente bom, caso o diagnóstico e tratamento sejam precoces. Com a utilização de betabloqueadores, a expectativa de vida dos portadores pode chegar a mais de 72 anos.<sup>8</sup> Ademais, apesar de ser possível maneira de aliviar problemas relacionados à coluna (como a escoliose, comum em Marfan), o reparo cirúrgico da coluna vertebral traz grandes riscos aos com síndrome de Marfan, o que pode interferir em sua qualidade de vida.<sup>7</sup> De maneira geral, os afetados terão seu modo de vida afetado pelas complicações multissistêmicas decorrentes da doença. Apesar disso, é possível o indivíduo ter sobrevida longa, caso seja feito tratamento adequado.

### Síndrome de Ehler-Danlos

Essa síndrome é um conjunto de doenças com herança predominantemente autossômica dominante, com grande heterogeneidade genética 15 causadas por mutações em cerca de 47 genes que codificam proteínas que atuam na formação do tecido conjuntivo. São eles: ADAMTS2, AEBP1, ALDH18A1, ATP6V0A2, ATP6V1A, ATP7A, B3GALT6, B4GALT7, BGN, C1R, C1S, CBS, CHST14, COL12A1, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL6A1, COL6A2, COL6A3, DSE, EFEMP2, ELN, FBLN5, FBN1, FBN2, FKBP14, GORAB, LOX, LTBP4, PLOD1, PRDM5, PYCR1, RIN2, ROBO3, SKI, SLC39A13, SMAD2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB2, TNXB, ZNF469.<sup>3</sup> Sua incidência varia de 1 em 2.500 a 1 em 5.000 indivíduos.<sup>16</sup>

Ela se caracteriza por hiper mobilidade das articulações, pele hiperelástica, cicatrização lenta, fragilidade dos tecidos e luxações ou subluxações frequentes após pequenos traumas.<sup>12,17</sup> Devido a essas alterações, os afetados sentem muita dor muscular e a fragilidade arterial dos órgãos pode causar morte prematura.<sup>12,18</sup> Também há a presença de complicações cardíacas, neurológicas e psicológicas.<sup>12</sup>

Em 2017 foi criada a classificação internacional das doenças que compõem a síndrome de Ehlers-Danlos (SED), que foram divididas em 13 subtipos, sendo que algumas se destacam por apresentarem características semelhantes à síndrome de Marfan. Tais subtipos são: SED clássica, SED cardíaco-valvular, SED vascular, SED artrocalasia, SED cifoescoliótico, síndrome da córnea

frágil e SED musculocontratural. Nesses subtipos, algumas características e sintomas presentes nos pacientes são muito semelhantes e devem ser cuidadosamente analisados, tais como complicações da hiper mobilidade articular, problemas valvares cardíacos progressivos graves (válvula aórtica, válvula mitral), ruptura arterial, pneumotórax, cifoescoliose, ruptura/aneurisma de artéria de médio calibre, deformidade do peito, erros de refração (miopia, hipermetropia), descolamento da retina, escoliose e aracnodactilia.<sup>5,19</sup>

Acerca do seu tratamento, conduta multiprofissional é indicada, incluindo terapia física e ocupacional e cuidados preventivos para as complicações geradas pela doença.<sup>12</sup> Com relação à fragilidade arterial, utiliza-se o celiprolol. Os estudos de Franck et al.<sup>18</sup> demonstraram que pacientes tratados com celiprolol tiveram maior taxa de sobrevivência, a qual dependeu da dose recebida do medicamento, em relação àqueles que não utilizaram essa medicação ( $p = 0,0004$ ).

### Síndrome de Marfan x Síndrome de Ehler-Danlos

As síndromes escolhidas para essa revisão foram a de Marfan e de Ehler Danlos devido às suas similaridades sintomáticas, porém distintas nos tratamentos em certos aspectos. Ambas afetam os tecidos conjuntivos do organismo, gerando diversas complicações em sistemas comuns, como cardíacos e oculares. Apesar disso, o tratamento para essas collagenoses, embora coincida para certas complicações, é distinto, pois os genes afetados por cada uma são particulares, bem como a forma com que estas alterações genéticas afetam cada parte do organismo.

Quando comparadas às outras collagenopatias, percebe-se a variedade nas manifestações dentro do grupo, havendo diversas doenças com os mais variados sintomas, como por exemplo, a artrite reumatoide (dores nas articulações, pequenas articulações periféricas, edemas, rigidez e fraqueza geral, nódulos reumatoides subcutâneos, bronquiolites e doença pulmonar intersticial)<sup>20,21</sup>, a esclerose sistêmica progressiva (inflamações, vasculopatia e fibrose cutânea e visceral, com depósitos de colágeno na derme e espessamento das fibras colágenas)<sup>21</sup>, a dermatopolimiosite (infiltrado inflamatório intersticial, pneumonia intersticial não-específica, pneumonia em organização, dano alveolar profundo e necrose muscular).<sup>22,23</sup>

Uma das similaridades entre Marfan e Ehler-Danlos está em sua classificação, já que ambas são collagenopatias, pois afetam a síntese do colágeno.<sup>7,9</sup> O tratamento envolve o manejo de betabloqueadores para evitar complicações relacionadas à dilatação e a possível ruptura das artérias.<sup>7,24</sup> Na SED, o medicamento comumente prescrito é o celiprolol - reduzindo a frequência cardíaca e pressão arterial, e conseqüentemente, também reduzindo o estresse mecânico aplicado sobre as paredes arteriais. Já na síndrome de Marfan, o medicamento mais utilizado é a losartana, que diminui os níveis plasmáticos de TGF- $\beta$ . Entretanto, em estudos experimentais, ela não apresentou efeitos significativos em ratos induzidos para a síndrome de Ehler-Danlos, configurando uma das diferenças entre as 2 síndromes.<sup>25</sup>

Também podem ocorrer acometimento ocular em ambas as doenças. Entretanto, este sintoma é distinto para

cada uma delas. Na síndrome de Marfan ocorre alteração no cristalino (subluxado ou deslocado para cima) e na SED ocorre o acometimento e fragilidade da esclerótica, resultando em perfuração do globo ocular em casos graves.<sup>5</sup>

Os sintomas que afetam o sistema musculoesquelético também se assemelham nas 2 síndromes, principalmente as deformidades da coluna vertebral (escoliose, cifoescoliose congênita ou de início precoce podendo ser progressiva ou não progressiva), deformidade do peito, aracnodactilia, complicações da hiper mobilidade articular (por exemplo, entorses, luxação/subluxação, dor e pé plano flexível).<sup>7,19</sup> O estilo de vida também é moldado de maneira similar entre indivíduos com ambas as doenças. A fragilidade cardíaca e musculoesquelética implica que os afetados evitem praticar esportes muito intensos.<sup>8</sup> Ademais, o tratamento da síndrome de Marfan e da de Ehler-Danlos envolve abrangência multiprofissional, com abordagem que visa ajudar principalmente a reverter e evitar possíveis complicações nos sistemas comprometidos pelas doenças, sendo o cardíaco o sistema que requer mais atenção por possuir complicações mais graves.

## CONCLUSÃO

As síndromes de Marfan e de Ehler-Danlos são colagenopatias causadas por mutações em genes envolvidos na síntese do colágeno ou nas enzimas responsáveis por sua estrutura. Essas síndromes apresentam mais similaridades que diferenças em relação ao tecido afetado e à sintomatologia. Contudo, sua diferenciação é fundamental visto que o tratamento medicamentoso é diferente e específico a cada uma delas.

### Contribuição dos autores

Julia Czelusniak: Conceituação, Redação (revisão e edição)  
Fernanda Ritt de Souza: Metodologia, Redação (revisão e edição)  
Yasmin de Sá Ortiz: Supervisão, Redação (revisão e edição)  
Liya Regina Mikami: Redação (esboço original), Redação (revisão e edição)  
Heloisa Stadler Ribas: Redação (revisão e edição)

## REFERÊNCIAS

1. Carrera LG, Hernan GB. Pulmonary manifestations of collagen diseases. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(6):249–60. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2012.11.017>
2. Carter EM, Raggio CL. Genetic and orthopedic aspects of collagen disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(1):46–54. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32832185c5>
3. Genoma. Genoma. Disponível em: <https://genoma.ib.usp.br/labteg/exame/14>
4. Costa FDC, da Silva CFN, da Silva NMJ, Leite AM da S, Da Cunha MRPA. Síndrome de Marfan em Idade Pediátrica: Um Diagnóstico Raro nos Cuidados de Saúde Primários. *Gaz médica*. 2020. <https://doi.org/10.29315/gm.v714.327>
5. Pessler F. Síndrome de Marfan. *Manuais MSD edição para profissionais*. 2022. Disponível em: [https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/dist%C3%BArbios-do-tecido-conjuntivo-em-crian%C3%A7as/s%C3%ADndrome-de-marfan#Sinais-e-sintomas\\_v1093924\\_pt](https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/dist%C3%BArbios-do-tecido-conjuntivo-em-crian%C3%A7as/s%C3%ADndrome-de-marfan#Sinais-e-sintomas_v1093924_pt)
6. Neto C. EDS Síndrome de Ehler Danlos: Causas e tratamento. 2020. Disponível em: <https://www.dasagenomica.com/blog/eds-sindrome-de-ehler-danlos/#:~:text=M%C3%A9todo%20de%20an%C3%A1lise%20da%20EDS,autoss%C3%B4mico%20recessivo%20e%20autoss%C3%B4mico%20dominante>
7. Zeigler S, Sloan B, Jones JA. The Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1348:185–206. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9_8)
8. Coelho SG, Almeida AG. Marfan syndrome revisited: From genetics to clinical practice. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2020;39(4):215–226. <https://doi.org/10.1016/j.repce.2020.04.004>
9. Espósito ACC, Coneglian LB, Jorge MFS, Jorge Júnior LA, Miot HÁ. Síndrome de Ehlers-Danlos, variante clássica: apresentação de um caso e revisão da literatura. 2016;21(3):118–21. Disponível em: [https://www.apm.org.br/wp-content/uploads/Diagnostico-Tratamento-v21-n3\\_2016.pdf#page=24](https://www.apm.org.br/wp-content/uploads/Diagnostico-Tratamento-v21-n3_2016.pdf#page=24)
10. OMIM Entry - # 154700 - MARFAN SYNDROME; MFS. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/154700?search=fbn1&highlight=fbn1>
11. UniProt. Disponível em: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P35555/entry>
12. Riley B. The many facets of hypermobile Ehlers-danlos syndrome. *J Am Osteopath Assoc*. 2020;120(1):30–2. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2020.012>
13. Cantarino CWL, Rittershausen VPT, Mocelin MM, Lorena PDD da E, Azevedo PDNL de. Síndrome de Marfan. *ACTA MSM - Periódico da EMSM*. 2021;8(3):145–5. Disponível em: [https://revista.souzamarques.br/index.php/ACTA\\_MSM/article/view/492/593](https://revista.souzamarques.br/index.php/ACTA_MSM/article/view/492/593)
14. Al-Mudhaffar SS, Alwan A, Ouj R, Mowaffaq A, Kakamad FH, Ahmad OF, et al. Bentall procedure as a lifesaving surgery: A single center experience. *Medicine International*. 2023;3(1):8. <https://doi.org/10.3892/mi.2023.68>
15. Caramalac SM, Caramalac SM, Barbosa CF, Ferreira JF, Oliveira-Filho JP de, Borges AS, et al. Ehlers-Danlos syndrome in a crossbreed cat. *Cienc Rural*. 2022;52(11):e20210160. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20210160>
16. Camelia ŞA, Ionela C. The importance of physical therapy intervention in improving the quality of life in a patient with Ehlers-Danlos Syndrome. *GYMNASIUM*. 2023;24(2):145–60. <https://doi.org/10.29081/gsjesh.2023.24.2.10>
17. Bedeschi MF, Bonarrigop F, Manzoni F, Milani D, Piemontese MR, Guez S, et al. Ehlers-Danlos syndrome versus cleidocranial dysplasia. *Ital J Pediatr*. 2014;40(1):49. <http://doi.org/10.1186/1824-7288-40-49>
18. Frank M, Adham S, Seigle S, Legrand A, Mirault T, Henneton P, et al. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr;73(15):1948–57. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.058>
19. Ghali N, Sobey G, Burrows N. Ehlers-Danlos syndromes. *BMJ*. 2019;366:l4966. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4966>
20. Yaseen K. Artrite reumatoide. *Manuais MSD edição para profissionais*; 2022. Disponível em: [https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculosquel%C3%A9tico/doen%C3%A7as-articulares/artrite-reumatoide?query=artrite%20reumatoide#Etiologia\\_v29657170\\_pt](https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculosquel%C3%A9tico/doen%C3%A7as-articulares/artrite-reumatoide?query=artrite%20reumatoide#Etiologia_v29657170_pt)
21. Chauhan K, Jandu JS, Brent LH, Al-Dhahir MA. Rheumatoid arthritis. *PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441999/>
22. Marchiori PE, Hirata MTA, Scaff M, de Oliveira RM, Cossermelli W, Levy JA, et al. Dermatopolimiosite: avaliação de 63 pacientes. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1987;45:137–42. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1987000200006>
23. Isabela C, Silva S, Müller N. Open-access Manifestações intratorácicas das doenças do colágeno na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax. *Radiol Bras*. 2008;41(3):189–97. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842008000300012>
24. Giunta C, Rohrbach M, Fauth C, Baumann M. FKBP14 Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrome. *GeneReviews*. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541503/>
25. Dubacher N, Münger J, Gorosabel MC, Crabb J, Ksiazek AA, Caspar SM, et al. Celiprolol but not losartan improves the biomechanical integrity of the aorta in a mouse model of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Cardiovasc Res*. 2020;116(2):457–65. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz095>