

Síndrome de Marfan. A Propósito de un Caso

DAVID LOJA¹, MARICELA VILCA¹, ROBERTO AVILÉS¹,
YNGRID NECOCHEA¹, MARÍA MANRIQUE² y RUFO POSTIGO²

¹Departamento de Medicina. Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

²Departamento de Medicina Especialidades. Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

RESUMEN

El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que compromete muchos sistemas (esquelético, ocular, cardiovascular, cutáneo, pulmonar, abdominal, neurológico). La causa del síndrome de Marfan es desconocida, pero recientes estudios genéticos han relacionado esta enfermedad a un defecto microfibrilar extracelular localizado en el cromosoma 15q15-q21,3. Las características asociadas al síndrome de Marfan requieren un enfoque multidisciplinario. Reportamos un caso de síndrome de Marfan esporádico y revisamos las manifestaciones clínicas, los nuevos criterios de Ghent requeridos para el diagnóstico y las estrategias de manejo, que incluyen evaluaciones periódicas, modificación de factores de riesgo, consejería genética y cirugía para pacientes seleccionados.

Palabras Clave: Síndrome de Marfan; Enfermedades Hereditarias; Anomalías Cromosómicas.

MARFAN'S SYNDROME. A CASE PRESENTATION AND REVIEW SUMMARY

Marfan's syndrome is an autosomal dominant inheritance disorder that affects many body systems (skeletal, ocular, cardiovascular, cutaneous, pulmonary, abdominal, neurological). Marfan's syndrome etiology is unknown, but recent genetic studies have linked this disorder to an extracellular microfibrillar defect located on chromosome 15q15-q21,3. Marfan's syndrome characteristics require a multidisciplinary approach to patient care. We report a case of sporadic Marfan's syndrome and review the clinical manifestations, the newly Ghent Criteria required for diagnosis, and management strategies, including follow-up, risk-factors modification, genetic counseling, and surgery in selected patients.

Key Words: Marfan Syndrome; Heredity Disease; Chromosome Abnormalities.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Marfan (SM) es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo, de carácter autosómico dominante, con penetrancia completa. La prevalencia ha sido estimada en

1 por cada 3 a 5 mil personas, siendo la incidencia de 1 en 10,000, sin predominio racial ni de sexo (1-3). Se caracteriza por manifestaciones en diversos órganos y sistemas, ocasionados por un gen mutante (FBN-1). Este gen se ubica en el brazo largo del cromosoma 15 región 15q15-q21,3 y se encarga de codificar la fibrilina 1, que a su vez es la proteína encargada de la producción, acumulación y/o ensamblaje de las fibras microfibrilares del tejido conectivo (4,5). Estas fibras microfibrilares son componentes estructurales de varios teji-

Correspondencia:

Dr. David Loja Oropeza
Reynolds 114 Dpto. 101.
San Broja. Lima 41 - Perú
e-mail: dloja@hotmail.com

dos, incluyendo la capa media de la aorta, el ligamento suspensorio del cristalino, la córnea, el periostio, el pericondrio, la piel, los pulmones y la duramadre. Ello explica el pleiotropismo que acompaña a esta enfermedad, siendo el rango de expresividad clínica bastante variable (6). Reportamos un caso de SM diagnosticado durante la adolescencia y revisamos las manifestaciones clínicas, los criterios de diagnóstico y el manejo.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 40 años de edad, mestiza, admitida en la emergencia del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en enero de 1999 por palpitations, precordialgia y ortopnea, acompañada de cefalea, mareos y sensación de desvanecimiento. En el electrocardiograma se encontró arritmia ventricular compleja. Había suspendido amiodarona 7 meses atrás.

La paciente procede de una tercera gestación de parto eutócico a término. Fue concebida cuando su padre tenía 46 años y la madre 34. Menarquía a los 11 años. Catamenia 5/28. Ninguna gestación.

Fue diagnosticada de SM en 1974, a los 15 años de edad. En ese año le realizaron intervención quirúrgica por luxación de cristalinos. En 1978 fue operada de pie plano valgo. En 1986 le detectaron prolapso de válvula mitral. Desde entonces se controla irregularmente.

La estatura del padre fue 1,75 m, quien falleció a los 86 años por cáncer de páncreas; la madre mide 1,55 m y no presenta fenotipo marfanoide. De sus cuatro hermanos, uno de ellos es de talla alta, pero se niega a hacerse estudios para SM.

Al examen físico: PA 90/60 mmHg, FC 58-98 x min, FR 24 x min, afebril, peso 51 kg, estatura 1,78 m, brazada 1,93 m, segmento superior (occipucio-pubis) 83 cm, segmento inferior (pubis-talón) 90 cm.

Se encontró dolicoostenomelia (Figura 1), paladar ojival, apelonamiento dental, pectus excavatum (Figura 2), aracnodactilia, signo de Gowers positivo (Figura 3), signo de Walkér-Murdoch positivo (Figura 4), pie plano bilateral, hipoplasia del 5º metacarpiano, hipotrofia muscular predominantemente de interóseos y de regiones tenar e hipotenar, debilidad muscular distal simétrica, estrías atróficas en ambas regiones deltoideas y muslos, pupilas discóricas, escoliosis de concavidad derecha D3-10 e izquierda L1-3 (Figura 5), luxación esternoclavicular, ruidos cardíacos arrítmicos, soplo sistólico II/VI en el área mitral.

Sus exámenes de laboratorio mostraron hemoglobina 11,2 g/dL, hemograma con 3600 leucocitos, diferencial: abastionados 6%, segmentados 52%, eosinófilos 0%, basófilos 0%, monocitos 2%, linfocitos 40%. Glicemia 78 mg/dL, creatinina 0,80 mg/dL, ácido úrico 2,60 mg/dL, proteínas totales 73,0 g/L, albú-

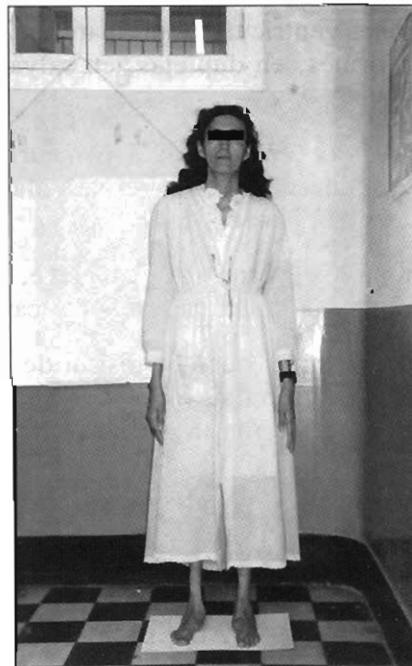


Figura 1.- Dolicoostenomelia. Miembros superiores e inferiores elongados en relación a las dimensiones del tronco.



Figura 2.- Pectus excavatum en paciente con síndrome de Marfan.

mina 49,0 g/dL, globulina 24,0 g/dL, fosfatasa alcalina 151 U/L, calcio iónico 8,90 mg/dL, T_4 12,5 μ g/dL, telopéptido en orina 61,0 nMECO (valor normal: 5-65).

En el estudio de Holter se encontró extrasístoles ventriculares simples ocasionales; contracciones ventriculares prematuras frecuentes, multiformes, en dupletas, en salvas, lown 2,3,4A y 4B.

Al ecocardiograma, dilatación aneurismática de la raíz aórtica. Prolapso de válvula mitral. Regurgitación mitroaórtica.

Densitometría ósea: Osteopenia leve, sin riesgo de fractura en columna lumbar y cadera.

En la evolución, hubo remisión de los síntomas que motivaron su ingreso y de la arritmia cardíaca, con la reinstalación de amiodarona.

DISCUSIÓN

Cuando, en 1896, Antoine Marfan describió el primer caso de SM en una niña de 5 años de edad con dolicoostenomelia (miembros superiores e inferiores delgados y elongados en relación a las dimensiones del tronco), ésta

no fue portadora de lo que actualmente se reconoce como tal y, mas bien, su reporte correspondió al síndrome de aracnodactilia contractual congénita o síndrome de Beals (^{7,8}).

El SM es una enfermedad hereditaria que generalmente no se manifiesta durante la infancia temprana, sino más tardíamente. La mayoría tiene historia familiar positiva; sin embargo, 5% a 35% de los casos son esporádicos, y se relacionan con nuevas mutaciones genéticas en productos de padres de edad avanzada, como el caso que presentamos. Los casos esporádicos poseen apariencia fenotípica más pronunciada y el compromiso cardíaco es más severo y precoz (⁸).

El diagnóstico de SM se hacía en base de hallazgos clínicos a nivel músculo esquelético, ocular y cardiovascular, siendo las deformaciones musculoesqueléticas y las deficiencias visuales en escolares los motivos de consulta más frecuentes; pero no todos los individuos afectados muestran el cuadro clásico de la enfermedad (⁹).

Los criterios diagnósticos propuestos durante el Séptimo Congreso Internacional de Genética Humana en Berlín 1986, han sido modificados por los Criterios de GHENT en 1996, los cuales disminuyen la tasa de diagnósticos falsos positivos, incrementando la especificidad de los hallazgos físicos. Para el diagnóstico clínico de SM se considera criterios mayores y menores para cada sistema (Tabla 1). Los criterios mayores con alta especificidad, que raramente ocurren en otras entidades, son los siguientes: 1) Manifestaciones esqueléticas, incluyen pectus carinatum o excavatum, reducción de la relación segmento superior/segmento inferior, brazada/estatura mayor a 1,05, escoliosis y reducción de la extensión del codo. 2) Luxación de cristalino. 3) Dilatación o disección de la aorta ascendente. 4) Ectasia dural lumbosacra. 5) Genotipo asociado con SM clásico o una historia familiar positiva (⁵).

Entre las manifestaciones esqueléticas del caso en discusión, encontramos la presencia

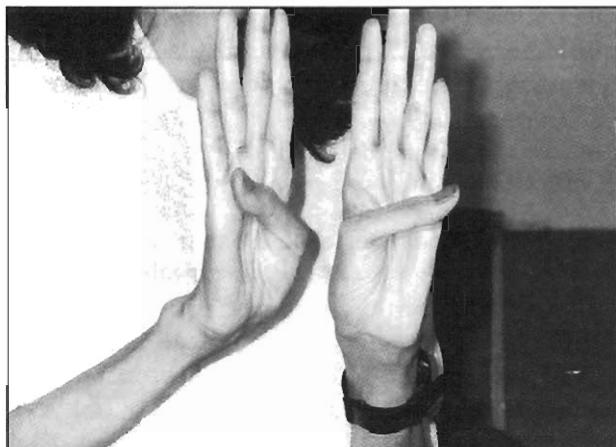


Figura 3.- Signo de Gowers.
Protrusión del pulgar en oposición forzada sobrepasando el borde cubital.

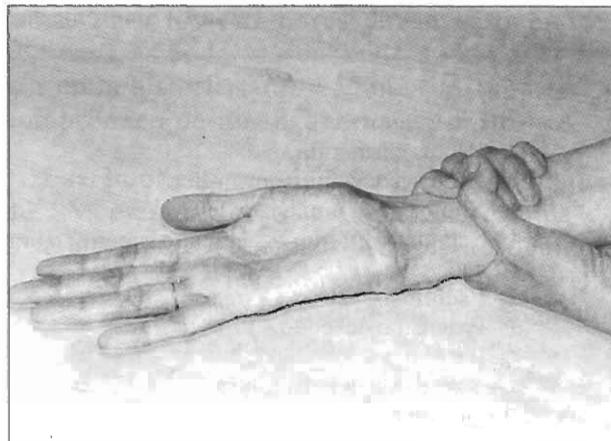


Figura 4.- Signo de Walker-Murdoch. En la prehensión de la muñeca, sobreposición de los dedos pulgar y meñique en 2 cm.

de aracnodactilia, la cual es un hallazgo subjetivo, que depende del examinador y no es patognomónico de SM. Existen 53 entidades que la pueden presentar (8).

Los métodos que confirman aracnodactilia son:

1. Signo de Gowers, que es la protrusión del pulgar en oposición forzada, más allá del borde cubital con el puño cerrado. Es negativa en alto porcentaje de casos con SM y suele ser positivo en Ehlers Danlos y en el 1,1% de niños sanos de raza blanca y en el 2,7% de niños negros (1,2).
2. Signo de Walker-Murdoch o signo de la muñeca, que es evidente al superponer los dedos pulgar y meñique en más de 1-2 cm, al hacer prehensión de la muñeca proximalmente a la apófisis estiloides del radio con la otra mano. Es más frecuente que el signo de Gowers y tiene menos falsos positivos que éste (7,8,10).
3. Índice metacarpiano, hallazgo radiológico que se obtiene sumando la longitud del 2º, 3º, 4º y 5º metacarpianos, medida desde el centro del extremo distal a la proyección más lejana del extremo proximal de cada

metacarpiano; todo esto se divide entre la sumatoria del ancho de dichos metacarpianos, medido en el punto medio de su longitud. Se considera positivo si es mayor a 8,8 en varones y 9,4 en mujeres, sin diferencias raciales (8).

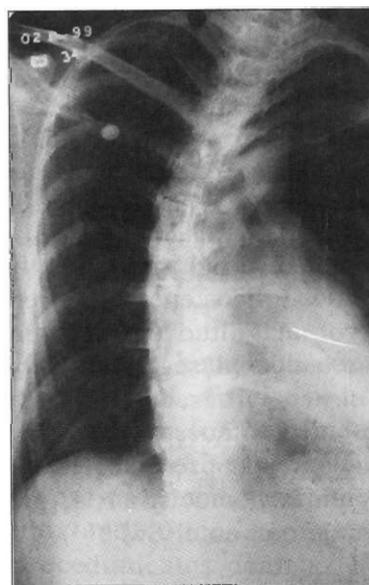


Figura 5.- Escoliosis de concavidad derecha D3-D10 e izquierda L1-L3 en paciente con síndrome de Marfan.

Tabla 1.- Síndrome de Marfan. Criterios de GHENT.**I. Esqueleto**

- A.- Criterios mayores:
- 1.- Pectus carinatum.
 - 2.- Pectus excavatum quirúrgico.
 - 3.- Signos de la muñeca y de Gowers.
 - 4.- Segmento inferior > segmento superior o brazada/talla > 1,05
 - 5.- Escoliosis > 20° o espondilolistesis.
 - 6.- Extensión del codo < 170°.
 - 7.- Pie plano.
 - 8.- Protrusión del acetábulo.
- B.- Criterios menores:
- 1.- Pectus excavatum moderado.
 - 2.- Hiper movilidad articular.
 - 3.- Paladar ojival con apelonamictio dental.
 - 4.- Dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia y abertura palpebral oblicua.

II. Cardiovascular

- A.- Criterios mayores:
- 1.- Dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación aórtica o compromiso del seno de Valsalva.
 - 2.- Disección de la aorta ascendente.
- B.- Criterios menores:
- 1.- Prolapso valvular mitral con o sin regurgitación mitral.
 - 2.- Dilatación de la arteria pulmonar, en ausencia de estenosis pulmonar valvular o periférica en < 40 años.
 - 3.- Calcificación del anillo mitral en < 40 años.
 - 4.- Dilatación o disección de la aorta torácica descendente o de la aorta abdominal en < 50 años.

III. Ojos

- A.- Criterio mayor:
- 1.- Luxación del cristalino
- B.- Criterios menores:
- 1.- Córnea plana.
 - 2.- Globo ocular elongado.
 - 3.- Iris o músculos ciliares hipoplásicos.

IV. Pulmones

- A.- Criterio mayor:
- 1.- Ninguno
- B.- Criterios menores:
- 1.- Neumotórax espontáneo.
 - 2.- Bulas apicales

V. Sistema nervioso

- A.- Criterio mayor:
- 1.- Ectasia dural lumbosacra
- B.- Criterio menor:
- 1.- Ninguno

VI. Piel y faneras

- A.- Criterio mayor:
- 1.- Ninguno
- B.- Criterios menores:
- 1.- Estrias atróficas.
 - 2.- Hernia o eventración recurrente.

VIII. Historia familiar/genética

- A.- Criterios mayores:
- 1.- Padre, hijo o sobrino que reúna estos criterios independientemente.
 - 2.- Mutación en FBN-1.
 - 3.- Haplotipo heredado en FBN-1.
- B.- Criterio menor:
- 1.- Ninguno.

Igualmente, otro hallazgo subjetivo al examinador es la dolicoestenomelia, representada por la mayor magnitud del segmento pubis-talón con relación al segmento pubis-occipucio, y por el índice brazada/talla mayor a 1,05, ambos presentes en nuestro caso. Estos signos también suelen estar presentes en el síndrome de Beals y en la homocistinuria, pero en menor porcentaje que en el SM (5,8).

La escoliosis es otra eventualidad que se inicia entre la primera y segunda décadas de la vida e incluso más tardíamente. El tipo de escoliosis más frecuente es el de doble curva

(torácica derecha y lumbar izquierda), que se da en 50% de casos de SM, seguida por la curvatura torácica derecha en 30% de casos (4-7).

Adicionalmente, nuestra paciente es portadora de pectus excavatum y la extensión de sus codos no alcanza los 170°. Una manifestación relativamente frecuente lo constituye la hiper movilidad articular, en nuestro caso reflejada por luxación de la articulación esternoclavicular izquierda, hiperextensión de las rodillas y el antecedente del pie plano valgo intervenido quirúrgicamente. Además, ella

presenta paladar ojival, con apelonamiento de los dientes y facies típica caracterizada por dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatía y abertura palpebral oblicua.

Las manifestaciones cardiovasculares son detectables en el examen físico en 30 a 60% de los casos, siendo muy sutiles en la infancia y causa de morbimortalidad en 90% de pacientes, principalmente por enfermedad aórtica y sus complicaciones (2,3,11). Nuestra paciente era portadora de dilatación de la raíz aórtica y prolapso de válvula mitral a los 28 años de edad y en la evolución se ha documentado una acentuación de la dilatación aórtica, actualmente en 4,6 cm, con el agregado de regurgitación mitroaórtica y dilatación leve del ventrículo izquierdo, y crecimiento de la aurícula izquierda. En 60% a 80% de adultos con SM, la ecocardiografía muestra dilatación de la raíz aórtica (7).

Las anomalías oculares incluyen luxación o subluxación del cristalino, usualmente con compromiso bilateral, con desplazamiento hacia arriba y afuera, que se diferencia del producido en la homocistinuria, que es hacia abajo y al lado nasal. Asimismo, puede apreciarse córneas aplanadas, globos oculares elongados e iris hipoplásicos (1,2,8).

El cuadro cutáneo en el SM consiste fundamentalmente en estrías localizadas en las regiones pectoral y deltoide. Ocurre en 25% de los casos y no debe estar asociado con variaciones ponderales, embarazo o injuria recurrente. También se describe hernias inguinales, neumotórax espontáneo, bulas apicales y ectasia dural lumbosacra (5,7).

Para hacer el diagnóstico de SM sobre la base de los criterios de GHENT, debe considerarse lo siguiente: Para el caso índice, a) Si la historia genética/familiar no es contributiva, se requiere dos o más criterios mayores en diferentes sistemas y compromiso de un tercer sistema. b) Si en los parientes se detecta una mutación causante de SM, es suficiente un criterio mayor y compromiso de un segundo sis-

tema. Para los familiares de un caso índice, son necesarios la presencia de un criterio mayor en la historia familiar, un criterio mayor y compromiso de un segundo sistema.

Las implicancias de hacer un diagnóstico de SM camina por la perspectiva clínica de instalar medicación profiláctica, de decisión quirúrgica y restricciones del estilo de vida. Consecuentemente, un diagnóstico falso negativo está asociado con riesgos clínicos que incluso pueden determinar la muerte del paciente.

El diagnóstico diferencial incluye homocistinuria, síndrome de Ehlers-Danlos tipo I y III, aracnodactilia contractural congénita, síndrome de prolapso de válvula mitral familiar, fenotipo MASS, síndrome Sticker, entre las más comunes.

En cuanto al manejo, éste debe estar orientado principalmente a la prevención de complicaciones. Es conocido que las complicaciones cardiovasculares son la causa más común de morbimortalidad. En 1972, la expectativa de vida promedio para pacientes con SM estaba en 41 años y para 1995, el seguimiento de 417 pacientes en un estudio multicéntrico, reveló una supervivencia promedio de 72 años (13). Este progreso es atribuible a cuatro factores: 1) incremento de la expectativa de vida en la población general, 2) beneficio de la cirugía cardiovascular, 3) incremento de la proporción de casos más leves debido al incremento de diagnósticos tempranos, 4) tratamiento médico (6,12,13).

El uso de agentes betabloqueadores, como propranolol o atenolol, disminuye el riesgo de disección aórtica y la frecuencia de arritmias producidas por el prolapso valvular mitral (11,14,15). Los pacientes con regurgitación mitral deben recibir antibióticos profilácticamente, previo a procedimientos dentales o quirúrgicos, en prevención de endocarditis (7).

El tratamiento quirúrgico del aneurisma o disección de aorta ascendente consistía en re-

emplazo de válvula aórtica y de aorta ascendente por separado, pero ello determinaba aneurismas recurrentes. El procedimiento de elección actual es el reemplazo total de la raíz aórtica con la válvula incluida y con reimplantación coronaria. La recomendación es que los pacientes con SM en prevención de muerte súbita por ruptura de un aneurisma o por disección aórtica deben acceder a cirugía electiva de reemplazo cuando el diámetro de aorta ascendente exceda 5 a 5,5 cm ^(15,16).

Los pacientes con SM deben evitar deportes de contacto, ejercicios isométricos, pudiendo considerarse deportes no competitivos y natación ⁽⁷⁾.

En resumen, la terapia médica temprana y la intervención quirúrgica oportuna pueden sustancialmente mejorar el pronóstico. El manejo debe ser multidisciplinario, con participación del pediatra, reumatólogo, cardiólogo, radiólogo, genetista y cirujano cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Cohen P, Schneiderman P. Clinical manifestations of the Marfan's Syndrome. *Inter J Dermatol* 1989; 28(5):291-9.
- 2) Bruno L, Tredici S, Mangiavacchi, Colombo V, Mazzotta G, Sirtori C. Cardiac, skeletal, and ocular abnormalities in patients with Marfan's Syndrome and in their relatives. *Br Heart J* 1984; 51:220-30.
- 3) Pyeritz R. Genetics and cardiovascular disease. En: Braunwald. *Heart Disease 5th Edition* 1997; 2:1650-86.
- 4) Kodolitsch Y, Raghunath M, Nienaber A. Das Marfan-Syndrom. *Dtsch Med Waschz* 1998; 123:21-5.
- 5) Maron B, Moller J, Seldman CH, Vincent G, Dietz H, Moss A, y col. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: hypertrophic cardiomyopathy, long-QT Syndrome, and Marfan's Syndrome. *Circulation* 1998; 98:1460-71.
- 6) Adams J, Trent R. Aortic complications of Marfan's syndrome. *Lancet* 1998; 352:1722-3.
- 7) Eaton L, Meiner S. Marfan' syndrome: Identification and management. *Medsurg Nursing* 1999; 8(2): 113-8.
- 8) Gambirazio K. Aracnodactilia. Tesis de Bachiller en Medicina. UPCH. 1987.
- 9) Doroshov R, Lin H, Milliken J. Infantile Marfan's Syndrome. *Circulation* 1998; 97: 1103-4.
- 10) Roman M, Devereux R, Kramer-Fox R, Spitzer M. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan's Syndrome. *Am J Cardiol* 1989; 63: 317-21.
- 11) Haouzi A, Benglund H, Pelikan P, Maurer G, Siegel R. Heterogeneous aortic response to acute beta-adrenergic blockade in Marfan's Syndrome. *Am Heart J* 1997; 133(1): 60-3.
- 12) Chan K, Callahan J, Seward J, Takik J. Marfan's Syndrome diagnosed in patients 32 years of age or older. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 589-94.
- 13) Silverman D, Burton K, Gray J, Bosner M, Kouchdukos N, Roman N, y col. Life expectancy in the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 75:157-60.
- 14) Salim M, Albert B, Ward J, Pyeritz R. Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root of dilatation in the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol* 1994; 74: 629-33.
- 15) Devereux R, Roman M. Aortic disease in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340(17): 1358-9.
- 16) Gott V, Greene P, Alejo D, Cameron D, Naftel D, Miller C, y col. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340(17): 1307-13.