

Síndrome de Marfán en la edad adulta. A propósito de un caso

Marfan's Syndrome. A case presentation

Mario Montoya Jaramillo¹

Alonso Cortina¹

Daniel Porto Corbacho¹ <https://orcid.org/0000-0002-6573-4019>

Víctor Leal Martínez¹

¹ Universidad del Sinu-Elias Bechara Zainum, Seccional Cartagena, Colombia.

Autor para la correspondencia: drporto91@gmail.com

RESUMEN

El síndrome de Marfán es una enfermedad que hace parte del grupo de las llamadas colagenopatías no autoinmunes, etiológicamente está dada por la mutación en el gen que codifica la fibrilina 1) y que es la que se encarga junto con otras proteínas como la elastina de formar los microfilamentos de sostén de la matriz celular. Este defecto genera múltiples manifestaciones clínicas por defectos en diferentes sistemas (esquelético, cardiovascular, gastrointestinal, ocular). El caso reportado es de un paciente que llegó a la edad adulta sin un diagnóstico de la enfermedad, que nosotros incidentalmente sospechamos en el contexto de una neumonía adquirida en la comunidad.

Palabras clave: síndrome de Marfán; enfermedades hereditarias; alteraciones cromosómicas: fibrilina 1.

ABSTRACT

Marfan's syndrome is a disease that is included in the group of the no autoimmune collagen diseases, the cause of this syndrome is a mutation in the gen FBN1 that translate the protein fibrillin 1, that is fundamental besides other proteins like elastin to form a part of the extracellular matrix. This defect generates multiple clinical manifestations due to defects in different systems (skeletal, cardiac, big vessels, gastrointestinal, ocular). The reported case is of a patient who reached adulthood without a diagnosis of the diseases, which we incidentally suspect in the context of community acquired pneumonia.

Keywords: Marfan Syndrome; hereditary diseases; chromosomic alterations: fibrillin 1.

Recibido: 09/01/2020

Aprobado: 12/03/2020

Introducción

Es uno de los desórdenes inherentes del tejido conectivo más frecuente. El síndrome de Marfán es una enfermedad autosómica dominante con una incidencia aproximada de 1 a 3000-5000 casos.⁽¹⁾ Existe un espectro clínico amplio sobre la severidad de la enfermedad, desde manifestaciones oculares leves, hasta trastornos cardiovasculares, siendo la disección aórtica aguda la principal causa de muerte como consecuencia de la degeneración de la capa medial y la formación de aneurismas que comprometen severamente la vida del paciente.^(1,2)

Esta enfermedad se caracteriza por una mutación de la fibrilina 1, una proteína que es codificada por el gen FBN1, el cual se encuentra ubicado en el cromosoma 15q21.1. Esta hace parte de uno de los tantos componentes de la matriz extracelular del tejido conectivo y no elásticos. De las proteínas que conforman las microfibrillas es la principal, junto con las demás se ocupan de la fibrillogénesis elástica.⁽³⁾

Caso clínico

Paciente masculino de 43 años de edad, de raza negra, admitido en la Clínica Cartagena del Mar en Septiembre de 2019 por tos con expectoración verdosa, asociado a dificultad respiratoria que venía hace aproximadamente 20 días, pero que empeoró en la última semana con la aparición de la tos. En la radiografía de tórax se evidencio proceso neumónico basal izquierdo por lo cual se decidió hospitalizar.

El paciente es el producto de una segunda gestación por parto natural, eutócico a término. Fue concebido por su padre a la edad de 33 años y la madre a los 28 años. Su infancia y desarrollo fue normal, no se constató deterioro cognitivo, el paciente finalizó la básica primaria, pero por motivos no asociados a la enfermedad desertó de los estudios.

Dentro de los antecedentes de importancia del paciente encontramos una cirugía de cristalino no especificada por el paciente 5 años atrás respecto al ingreso secundario a perdida de la agudeza visual en el ojo derecho.

La estatura del padre es de 1.77 mts, actualmente tiene 71 años de edad y es un individuo sano, la madre mide 1.67 mts, viva, y es sana. Sus dos hermanos son sanos, ninguno de los dos es de talla alta y son sanos. El paciente tiene una hija la cual refiere que es sana, no obstante el padre no estuvo de acuerdo en realizar estudios en ella para descartar la enfermedad.

Al examen físico de ingreso: TA 120/70 mmHg, Frecuencia cardiaca: 66 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 37 respiraciones por minuto, afebril, peso: 84 kgs, talla: 1.96 mts, envergadura: 2.05 metros

Dentro de los hallazgos al examen físico encontramos dolicoxenomelia, pectum excavatum, aracnodactilia estrias atróficas figura 1, Aracnodactilia Figura 2, Signo de Walter Murdoch positivo y signo de Gowers Figura 3, paladar ojival Figura 4, escoliosis con cavidad derecha de vertebras toracicas Figura 5, alta talla del paciente comparativa con docente del servicio de medicina interna Figura 6, soplo diastólico en foco aórtico III/VI.



Fig. 1 Se observa dolichostenomelia que es el alargamiento de los miembros en relación al tronco



Fig. 2 Arachnodactilia



Fig. 3 Signo de Gowers y Signo de Walker-Murdoch

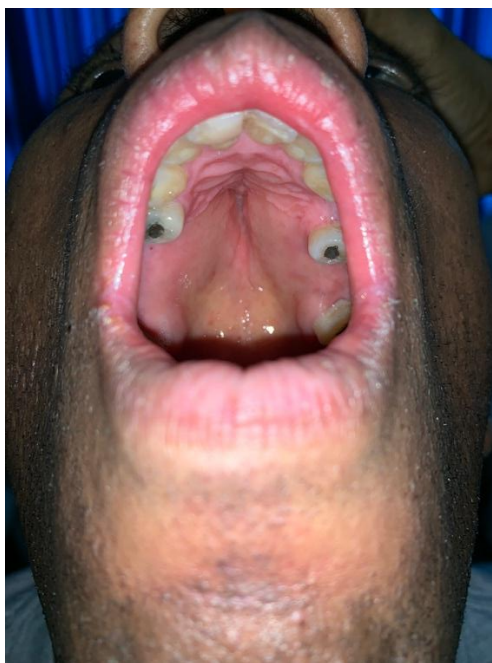


Fig. 4 Paladar ojival



Fig. 5 Escoliosis de concavidad derecha de vertebras torácicas, además de gran cardiomegalia



Fig. 6 Paciente de caso clínico donde se observa alta talla y gran envergadura de sus miembros superiores

Los exámenes de laboratorio del paciente evidenciaron, hemoglobina de 13.2 gr/dL, hematocrito 42.4 %, volumen corpuscular medio 100.6 fl, hemoglobina corpuscular media 31.2 pg, leucocitos, 9500 células por mm³, neutrófilos 80 %, linfocitos 15 %, eosinófilo 5 %, conteo de plaquetas 171.000 unidades por mm³., Proteína C reactiva: 24 mg/L.

En el ecocardiograma transtoracico, se observó dilatación aneurismática del anillo valvular aórtico, y seno de Valsalva, insuficiencia valvular aortica severa, prolapso de la válvula mitral.

En la angiotomografía de tórax se observó dilatación de la raíz de la aorta ascendente, con insuficiencia valvular aortica secundaria.

Durante la estancia de la paciente se trató su cuadro de neumonía adquirida en la comunidad con piperacilina/tazobactam por 7 días. Se dieron recomendaciones sobre indicación de valoración por parte de cirugía cardiovascular por hallazgos de aneurisma de aorta ascendente, pero el paciente decidió no continuar con los estudios de su enfermedad, dándose de alta al paciente con las recomendaciones en el estilo de vida, el ejercicio física y la alta probabilidad de muerte por problema vascular descrito.

Discusión

El síndrome de Marfán es una enfermedad hereditaria que generalmente no tiene manifestaciones en la edad temprana, luego durante la adolescencia más allá de los 20 años es en el momento donde se empiezan a observar las alteraciones esqueléticas, algunas oculares como la disminución temprana de la agudeza visual, y/o los síntomas cardiovasculares dados por el prolapso de la válvula mitral o en caso tal de las patologías de la válvula y raíz aortica.⁽¹⁾

A pesar de ser una patología autosómica dominante, existe un porcentaje (5-35 %) de los casos en los cuales la enfermedad aparece de forma esporádica y en las cuales se pueden presentar nuevas mutaciones cromosómicas que generen una diferente expresividad de la enfermedad.⁽⁴⁾

Este síndrome se diagnostica con la presencia de signos clínicos que fueron descritos en primera medida por los criterios de Ghent que fueron expuestos en 1986, los cuales mas

adelantes fueron modificados en 2010 y fueron catalogados como los criterios de Ghent modificados dándole más peso a la presencia de las alteraciones de la raíz aortica siendo disección o aneurisma, además a la ectopia lentis.⁽⁵⁾

En ausencia de antecedentes familiares de la enfermedad, se puede hacer diagnóstico de enfermedad de Marfán de varias formas. Dentro de las que se encuentran las siguientes:

- Criterio aórtico (diámetro de la línea Z $>$ o igual a 2, o disección aortica) y ectopia lentis.
- Criterio aórtico (diámetro de la línea Z $>$ o igual a 2, o disección aortica) y una mutación del FBN1.
- Criterio aórtico (diámetro de la línea Z $>$ o igual a 2, o disección aortica) y MAS DE 7 puntos en el score de manifestaciones sistémicas del score de Ghent modificado
- Presencia de ectopia lentis y mutacion del FBN1 la cual se ha identificado lesión aortica aneurismática.

En presencia de historia familiar de la enfermedad la presencia de alguno de estos criterios hace diagnóstico de la enfermedad:

- Ectopia lentis
- 7 puntos o más en el score de Ghent modificado de manifestaciones sistémicas
- Criterio aórtico (diámetro de la línea Z $>$ o igual a 2 en mayores de 20 años, o un puntaje de línea Z $>$ o igual a 3 en menores de 20 años, o la presencia de disección aortica)

Teniendo en cuenta que en este último criterio tiene que estar ausente la sospecha diagnóstica de enfermedades como el síndrome de Loeys-Dietz, Ehlers-Danlos y el síndrome de Shprintzen-Goldberg.⁽⁵⁾

Tabla 1 Criterios sistémicos de la clasificación de Ghent. La presencia de 7 o más criterios sistémicos confirman el compromiso sistémico de la enfermedad acompañado de la presencia o no de antecedentes familiares como se describió previamente

Signo de la muñeca Y signo del pulgar: 3 puntos (alguno de los dos 1 punto)
Pectus carinatum: 2 puntos (pectus excavatum 1 punto)
Retropie valgo: 2 puntos (pie plano solo 1 punto)
Neumotorax: 2 puntos
Ectasia dural: 2 puntos
Protrusion acetabular: 2 puntos
Reduccion de la extension del codo: 1 punto
Segmento inferior>segmento superior o brazada/talla > 1.05: 1 punto
Escoliosis > 20 grados o cifosis toracolumbar: 1 punto
Malformaciones cefalicas 3/5: (dolicocefalia, enoftalmos, fisurales palpebrales, hipoplasia malar, retrognatia): 1 punto
Estria cutanea atrofica: 1 punto
Miopia > 3 dioptrias: 1 punto
Prolapso valvular mitral: 1 punto

Nuestro paciente presentaba varios de los criterios para el diagnóstico de la enfermedad. Si hacemos el ejercicio de los criterios de Ghent modificados encontramos que el paciente presentaba: la dilatación aneurismática de la aorta, el signo de la muñeca y del pulgar, pectum excavatum, escoliosis, malformaciones cefálicas dado por la dolicocefalia, retrognatia, estrías cutáneas atróficas, disminución de la extensión del codo, dolicoostenomelia y el antecedente de una cirugía de ectopia lentis por lo cual el paciente fue llevado a cirugía oftalmológica hace 5 años por lo que tenemos alta sospecha diagnóstica de la enfermedad.

Los diagnósticos diferenciales más frecuentes en este tipo de pacientes son la homocisteinuria (que suele presentar retraso mental y trastornos tromboembólicos), el fenotipo MASS que viene del acrónimo en inglés Mitral prolapse, Aortic disease, Stria atrophic, Skeletal pero este fenotipo no tiene la presencia de ectopia lentis, antecedente que si tenía nuestro paciente, el síndrome de Loeys Dietzes otro de los diagnósticos diferenciales pero en el paciente se observa úvula bífida,^(6,7) que nuestro paciente no presentaba, y el Ehlers Danlos no cursa con altura desproporcionada, pectum carinatum, o dilatación progresiva de la aorta. Por tano clínicamente podíamos llegar a pensar que nuestro caso podría cursar con la enfermedad.

Para finalizar, el tratamiento del síndrome de Marfán es la corrección de las manifestaciones sistémicas que presente el paciente, desde el punto de vista de las malformaciones esqueléticas se puede realizar corrección de pectum carinatum o excavatum, corrección del retropié valgo, ortodoncia para apilamiento dental, la faquectomía en caso de ectopia lentis, el uso de gafas medicadas si el paciente presenta

miopía. Las otras alteraciones dadas en el sistema cardiovascular que tienen un pronóstico más penumbroso deberían ser seguidas periódicamente por parte de cardiología y cirugía cardiovascular para evitar desenlaces fatales, prever las complicaciones y realizar tratamiento quirúrgico electivo, urgente o emergente dependiendo el caso.

El tratamiento farmacológico con betabloqueantes ha demostrado una disminución en la progresión de la dilatación del seno de Valsalva, propranolol fue el primer medicamento al cual se le atribuyó este beneficio, otros betabloqueantes como metoprolol o carvedilol han demostrado poder disminuir la complicación.^(8,9) También se ha evidenciado la presencia de reducción del anillo aórtico en pacientes que usan ARAII como losartan ya que algunos pacientes no toleran los efectos adversos de los betabloqueantes, encontrándose también que disminuyen la progresión de la dilatación aneurismática.⁽¹⁰⁾ Cabe resaltar además que los bloqueadores de los canales de calcio esta contraindicados en este tipo de pacientes, ya que aumentar el riesgo de disección y necesidad de cirugía aortica.⁽¹¹⁾

Respecto al tratamiento quirúrgico de la vasculopatía aortica hay estudios que soportan por obvias razones la corrección electiva de la enfermedad aortica de forma electiva ya que se asocia con menor tasa de mortalidad a 30 días, cuando se realiza la cirugía de forma electiva, urgente o emergente. Estos fueron los tres grupos que se compararon, apoyando la realización de la cirugía electiva. Indicaciones para el reparo aórtico incluye un diámetro mayor a 50 mm, crecimiento de la dilatación acelerado (más de 5mm por año), historia familiar de disección aortica en pacientes con diámetros menores de 50 mm o presencia de insuficiencia valvular aortica progresiva.⁽¹²⁾

En cuanto a la técnica quirúrgica para el reparo aórtico, no se encontraron diferencias entre la técnica de Davies y la técnica de Bentall respecto a mortalidad a los 30 días.⁽¹²⁾

Referencias bibliográficas

1. John R.Giudicessi, BA.MichaelJ.Ackerman., 2013. (2008). NIH Public Access. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>

2. T.T. Vanem, O.R. Geiran, K. Krohg-Sorensen, C. Roe, B. Paus, S. Rand-Hendriksen Survival, causes of death, and cardiovascular events in patients with Marfan syndrome Mol. Genet. Genomic Med., 6 (6) (2018), pp. 1114-1123
3. Muñoz Sandoval, J., Saldarriaga-Gil, W., & De Lourido, C. I. (2014). Síndrome demarfan, mutaciones nuevas y modificadoras del gen FBN1. *Iatreia*, 27(2), 206–215.
4. Loja, D., Vilca, M., Aviles, R., Necochea, Y., Manrique, M., Postigo, R. *Redalyc.Síndrome de Marfan. A Propósito de un Caso.* (2001). Anales de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, ISSN 1025-5583, VOL 62, Numero 1-2001, paginas 56-62
5. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(7):476–85.
6. Loeys, B., Chen, J., Neptune, E. *et al.* A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in *TGFBR1* or *TGFBR2*. *Nat Genet* 37, 275–281 (2005) doi:10.1038/ng1511.
7. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor. *N Engl J Med.* 2006;355(8):788–98.
8. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. *Circulation.* 2010;121(13):266–369.
9. Wright, MJ, Dietz, HC III. Connective tissue diseases. In: Oski's Principles and Practice of Pediatrics, McMillan, J, Oski, F (Eds), Lippincott Raven, Philadelphia 1999.
10. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, Lu CW, Chiu SN, Chen CA, et al. Losartan added to β -blockade therapy for aortic root dilation in marfan syndrome: A randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc* dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.11.005

11. Doyle JJ, Doyle AJ, Wilson NK, Habashi JP, Bedja D, Whitworth RE, et al. A deleterious gene-by-environment interaction imposed by calcium channel blockers in Marfan syndrome. *Elife*. 2015;4(October 2015):1–18.
12. Mellor A. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *Crit Care*. 1999;1(1):1307–13.

Conflicto de interés

Los autores refieren no tener conflicto de interés.

Contribución de los autores

Mario Montoya Jaramillo: Contribución a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Redacción del borrador del artículo y de su versión final.
Alonso Cortina: Contribución a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.
Daniel Porto Corbacho: Recopilación de información. Creación de la base de datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.
Víctor Leal Martínez: Recopilación de información y confección del cuestionario. Creación de la base de datos. Participó en la revisión crítica del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación de la versión final que se envió para publicar.