

## INFORME DE CASO

# Síndrome de Marfan. Reporte de un paciente

Dr. Luis Alberto Santos Pérez, Dr. Eric González Fernández, Lic. Cándida Griserda Milián Hernández

Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

### RESUMEN

El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria congénita (esporádica en 15-30% de los casos) del tejido conectivo, autosómica dominante, con penetrancia completa, con prevalencia estimada en una por cada 5 000 personas e incidencia de uno por cada 10 000 nacimientos, sin predominio racial ni de sexo. Se presenta un paciente con un síndrome de Marfan esporádico que se diagnosticó después de ser beneficiado con un trasplante renal. Se hace revisión de las manifestaciones clínicas del síndrome de Marfan y de los criterios para su diagnóstico.

**Palabras clave:** síndrome de Marfan, enfermedades genéticas congénitas

### ABSTRACT

Marfan syndrome is a congenital hereditary disease (sporadic in 15-30% of cases) of connective tissue, dominant autosomal with complete penetrance, with prevalence estimated at one per 5 000 people and incidence of one per 10 000 births without racial or sex predominance. A patient with sporadic Marfan syndrome was diagnosed after being benefited with a renal transplantation. Review of the clinical manifestations syndrome of Marfan is done and criteria for diagnosis.

**Key words:** Marfan syndrome, genetic diseases, inborn

El síndrome de Marfan (SM) es una enfermedad hereditaria congénita del tejido conectivo que se transmite con carácter autosómico dominante y penetrancia completa; su prevalencia se ha estimado en una por cada 5 000 personas, con una incidencia de uno por cada 10 000 nacimientos, sin predominio racial ni de sexo.<sup>1-3</sup> Se manifiesta en aquellos sistemas u órganos que contienen fibras elásticas en mayor concentración tales como el sistema cardiovascular, el esquelético, la duramadre, los ojos, la piel, los tegumentos y los pulmones, aunque existen muchos casos de SM parcial en los que el diagnóstico es dudoso y hay además gran variedad de cuadros clínicos asociados con las manifestaciones básicas de la enfermedad que ponen de manifiesto su heterogeneidad genética. Se atribuye a un gen mutante (cuyo locus está ubicado en el brazo largo del cromosoma 15, región 15q15-q2.3) que codifica la fibrilina-1 (FBN-1), una glucoproteína de 350 kDa, componente fundamental de las microfibrillas asociadas a la elastina y que se encuentra en los tejidos elásticos y no elásticos, encargada de la producción, la acumulación y el ensamblaje (o ambos) de las estructuras microfibrilares del tejido conectivo.<sup>4-6</sup>

Las alteraciones esqueléticas típicas de este síndrome consisten en dolicoostenomelia (extremidades desproporcionadamente largas en comparación

con el tronco), aracnodactilia, *pectus excavatum* y laxitud articular, así como escoliosis en cualquier parte de la columna dorsolumbar, que empeora con el desarrollo en la pubertad. Los pacientes suelen presentar hernias inguinales y más de la mitad padecen la clásica lesión ocular denominada ectopia a los lentes (el cristalino tiende a encontrarse desplazado hacia arriba, pero las zónulas permanecen intactas y permiten una acomodación normal); también puede lesionarse el tejido conectivo en la pared aórtica y la válvula mitral, la disección de la aorta constituye la primera causa de mortalidad en estos enfermos. En el sistema respiratorio se encuentran con frecuencia bulas apicales y neumotórax espontáneo. No son frecuentes las manifestaciones del sistema nervioso pero puede evidenciarse ectasia dural lumbosacra.<sup>7-8</sup>

## PRESENTACIÓN DEL PACIENTE

Paciente varón de 32 años de edad, mestizo, admitido para cuidados postoperatorios después de trasplante renal, que procede de una segunda gestación; ninguno de los padres o hermanos presenta fenotipo marfanoides. A la edad de 13 años comenzó con trastornos visuales, para lo que le indicaron lentes de contacto. A los 26 años se le diagnosticó hipertensión arterial severa con enfermedad renal crónica en estadio II. Su función renal empeoró y fue beneficiado, posteriormente, con trasplante renal de donante cadáver. Al recibirlo se evidenció que el paciente presentaba elevada estatura, con extremidades extremadamente largas y *pectus excavatum*, lo que recordó el fenotipo de Marfan (figuras 1a y 2a). Al examen físico antropológico se encontró: estatura 2.03m, longitud del segmento superior (occipucio-pubis) 96cm, longitud del segmento inferior (pubis-talón) 107cm (figuras 1a y 1b), brazada 2.15cm (figura 2b) en relación con la presencia de dolicoostenomelia.



**Figura 1a.** Obsérvese la elevada estatura (2.03m). El borde superior de la puerta (flecha) marca los 2m de altura



**Figura 1b.** Se aprecia una mayor magnitud del segmento pubis-talón (107cm) con relación al segmento occipucio-pubis (96cm)



**Figura 2a.** Se observa claramente pectus excavatum



**Figura 2b.** Índice brazada/talla mayor de 1.05 (estatura 2.03m, brazada 2.15m)

Se encontraron, además, aracnodactilia (figura 3a), signo de Gowers positivo (figura 3b), signo de Walker-Murdoch positivo (figura 3c) y laxitud articular exagerada (figura 3d), hipotrofia muscular predominantemente de interóseos y de regiones tenar e hipotenar (figuras 4a y 4b) y debilidad muscular y atrofia distal simétrica con estrías atróficas en ambas regiones deltoideas (figura 4c). Como parte del estudio se realizaron un examen oftalmológico completo que mostró subluxación del cristalino y una ecocardiografía que encontró dilatación del cayado aórtico y disección aórtica para completar el diagnóstico de síndrome de Marfan.

Actualmente el paciente se mantiene con seguimiento por parte del Especialista en Nefrología.



**Figura 3a.** Aracnodactilia



**Figura 3b.** Signo de Gowers



**Figura 3c.** Signo de Walker-Murdoch



**Figura 3d.** Laxitud articular exagerada



**Figura 4a.** *Hipotrofia muscular predominante de interóseos*



**Figura 4b.** *Hipotrofia de regiones tenar e hipotenar*



**Figura 4c.** *Debilidad muscular distal simétrica, estrías atróficas en región deltoidea*

## COMENTARIO FINAL

Aunque generalmente el SM no se diagnostica durante la infancia temprana, sino más tardíamente, pues es a partir de la adultez que llaman la atención las características de su biotipo y las manifestaciones clínicas patognomónicas de la afección, con predominio de los trastornos de la visión, lo más llamativo en este paciente es que se diagnosticó a los 32 años a pesar de haber consultado con frecuencia, primero por trastornos visuales desde los 13 años y de habersele indicado lentes de contacto y luego por hipertensión arterial y enfermedad renal crónica que requirió durante varios años tratamiento hemodialítico. La mayoría de los pacientes con SM tiene historia familiar positiva; sin embargo, el caso que se presenta es esporádico. Se considera que en alrededor de un 25% de los enfermos el síndrome es originado por mutaciones en el esperma de hombres mayores de 45 años que procrean y que los hijos de padres mayores de la edad promedio pueden verse afectados por la mutación de este gen con más frecuencia que otros niños; este no es el caso pues el padre solamente tenía 25 años cuando él fue procreado. No todos los individuos afectados por el SM muestran el cuadro clásico de la enfermedad por lo que en 1986, durante el Séptimo Congreso Internacional de Genética Humana celebrado en Berlín, se propusieron criterios para su diagnóstico que más tarde, en 1996, fueron modificados por los criterios de Ghent.<sup>9-10</sup> Para hacer el diagnóstico sobre la base de los criterios de Ghent se requieren dos o más criterios mayores en diferentes sistemas con compromiso de un tercer sistema (tabla 1).<sup>1</sup>

Entre las manifestaciones esqueléticas del paciente en discusión se encontró aracnodactilia, avalada por un criterio mayor: el signo de Gowers (figura 3b), que es la protrusión del pulgar en oposición forzada más allá del borde cubital de la mano y por el signo de Walker-Murdoch, evidente al superponerse los dedos pulgar y meñique en más de 1-2cm. al hacer presión de la muñeca, proximalmente a la apófisis estiloides del radio con la otra mano, junto a dolicoostenomelia: un segmento corporal inferior (pubis-talón) mayor que el superior (occipucio-pubis), *pectus excavatum* moderado (figuras 1b y 2a) e hiper movilidad articular (figura 3d).

Presentaba además subluxación del cristalino, con desplazamiento hacia arriba y afuera, que se diferencia del producido en la homocistinuria, que es hacia abajo y al lado nasal. Asimismo pueden apreciarse córneas aplanadas, globos oculares elongados e iris hipoplásicos.<sup>7</sup>

Se demostró por ecocardiografía afectación del sistema cardiovascular representada por la disección aórtica. Las manifestaciones cardiovasculares son detectables en el examen físico en 30 a 60% de los casos.<sup>8-10</sup>

Como se aprecia este enfermo presentaba afectación en varios sistemas, con criterios mayores correspondientes al sistema musculoesquelético, cardiovascular y en los ojos; además de algunos criterios menores en el sistema musculoesquelético y la piel, no se encontraron manifestaciones pulmonares, ni del sistema nervioso y la historia familiar no apoya por lo que se concluye con el diagnóstico de síndrome de Marfan esporádico.

## ANEXOS

**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 apelonamiento 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. Estrías atróficas
2. Hernia o eventración recurrente

### VII. 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



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shirley ED, Sponseller PD. Marfan syndrome. J Am Acad Orthop Surg [Internet]. 2009 [citado 12 Mar 2014]; 17(9):572-581. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19726741>
2. Aalberts JJ, Schuurman AG, Pals G, Hamel BJ, Bosman G, Barge-Schaapveld DQ, et al. Recurrent and founder mutations in the Netherlands: extensive clinical variability y in Marfan syndrome patients with a single novel recurrent fibrillin-1 missense mutation. Neth Heart J [Internet]. 2010 [citado 12 Mar 2014]; 18(2):85-89. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2828568/>
3. Williams A, Davies S, Stuart AG, Wilson DG, Fraser AG. Medical treatment of Marfan syndrome: a time for change. Heart [Internet]. 2008 [citado 2 May 2013]; 94(4):414-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18347371>
4. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. N Engl J Med [Internet]. 2008 [citado 2 Mar 2014]; 358:2787-2795. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0706585>
5. Cook JR, Nistala H, Ramirez F. Drug-based therapies for vascular disease in Marfan syndrome: from mouse models to human patients. Mt Sinai J Med [Internet]. 2010 [citado 12 Mar 2014]; 77(4):366-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687182>
6. Matt P, Habashi J, Carrel T, Cameron DE, Van Eyk JE, Dietz HC. Recent advances in understanding Marfan syndrome: should we now treat surgical patients with losartan? J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2008 [citado 25 Jun 2012]; 135(2):389-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242274>
7. Thakur V, Rankin KN, Hartling L, Mackie AS. A systematic review of the pharmacological management of aortic root dilation in Marfan syndrome. Cardiol Young [Internet]. 2013 [citado 12 Mar 2014]; 23(4):568-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083542>
8. De Backer J. Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype. Verh K Acad Geneesk Belg [Internet]. 2009 [citado 29 Abr 2014]; 94(4):71(6):335-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20232788>
9. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genetics [Internet]. 1996 [citado 12 Mar 2014]; 62(4):417-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8723076>
10. Yuan SM, Jing H. Marfan's syndrome: an overview. Sao Paulo Med J [Internet]. 2010 [citado 12 Mar 2014]; 128(6):360-694. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21308160>

Recibido: 10-6-2014

Aprobado: 21-7-2015

**Luis Alberto Santos Pérez.** Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milán Castro". Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)(42)270000 [santosla@hamc.vcl.sld.cu](mailto:santosla@hamc.vcl.sld.cu)