



# Neumotórax espontáneo bilateral en un paciente con síndrome de Marfan: Reporte de caso y revisión de la literatura

Luis M Argote-Greene,<sup>1</sup> Luis A Martín-del-Campo,<sup>1</sup> Ixchel Carranza-Martínez,<sup>1</sup> Juan Carlos Jacinto-Tinajero,<sup>1</sup> Braulio Martínez-Benítez,<sup>2</sup> Etual Espinosa-Cárdenas,<sup>2</sup> Patricio Santillán-Doherty<sup>1</sup>

**RESUMEN.** Presentación de caso de un paciente de 20 años de edad con neumotórax espontáneo bilateral y síndrome de Marfan. A pesar de que existen recomendaciones internacionales para el manejo del neumotórax espontáneo primario, los casos de neumotórax secundario asociados a esta enfermedad se asocian a una mayor tasa de recurrencias y severidad. Por tanto, se considera una discusión específica sobre su tratamiento. Se presenta una revisión literaria que documenta la afectación pulmonar en síndrome de Marfan, que lleva al desarrollo de neumotórax secundario. Presentamos nuestro abordaje terapéutico para este caso, así como recomendaciones basadas en la experiencia y la revisión literaria.

**Palabras clave:** Neumotórax espontáneo, síndrome de Marfan, bulae, toracoscopia.

**ABSTRACT.** Case presentation of a 20 year-old male with bilateral spontaneous pneumothorax and Marfan syndrome. In spite of international consensus guiding the treatment of primary spontaneous pneumothorax, secondary spontaneous pneumothorax in this genetic disease is associated with higher recurrence rates and severity. Therefore, it warrants specific discussion and treatment considerations. We present a literature review to document the pulmonary affection in Marfan syndrome that causes spontaneous pneumothorax. We present our therapeutical approach for this case, and recommendations based on literature review and experience.

**Key words:** Spontaneous pneumothorax, Marfan syndrome, bullae, thoracoscopy.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Marfan (Mendelian Inheritance in Man (MIM) 154700), fue reportado por primera vez en 1896. Se trata de un desorden genético del tejido conectivo, con modelo de herencia autosómico dominante, de penetrancia completa y variabilidad importante. Además de los casos hereditarios, entre 25 y 30% de los pacientes cursan con mutaciones de novo. Su incidencia mínima

es de aproximadamente 1 en 9,800 nacimientos y tiene una prevalencia estimada de 1 en 5,000 a 10,000 personas. No existe predominio por género o predisposición étnica para su presentación.<sup>1-3</sup>

El síndrome se caracteriza por una amplia gama de manifestaciones clínicas.<sup>3</sup> Dentro de las manifestaciones cardiovasculares se presenta prolalpso de la válvula mitral, dilatación ventricular izquierda con insuficiencia cardiaca y dilatación de la arteria pulmonar. Probablemente la más importante es la dilatación de la raíz aórtica, misma que es causante de la mayor parte de morbilidad y mortalidad.<sup>2</sup>

A nivel ocular presentan: ectopia lentis en 40 a 56%, miopía en 28% y desprendimiento de retina en aproximadamente 1% de los pacientes.<sup>2</sup> La afectación musculoesquelética es variable, encontrando escoliosis en aproximadamente 60% de los pacientes, ectasia de la duramadre en columna vertebral en 95%, además de disminución de la densidad mineral en columna y cadera, hiperlaxitud de articulaciones, aracnodactilia, protrusión acetabular y espondilolistesis.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cirugía Torácica.

<sup>2</sup> Departamento de Patología y Anatomía Patológica.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Luis M. Argote-Greene.

Departamento de Cirugía Experimental.

Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas «Salvador Zubirán».

Vasco de Quiroga Núm. 15. 14000,

Col. Sección XVI. Delegación Tlalpan,

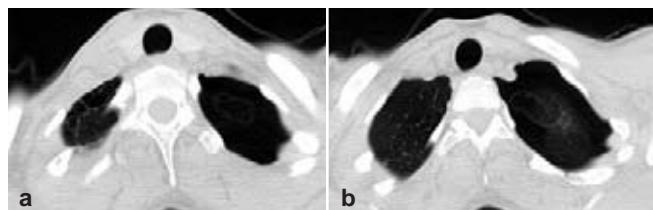
México, D.F. Teléfono: (55) 5487-0900. Ext. 2501.

Correo electrónico: limgreene@gmail.com

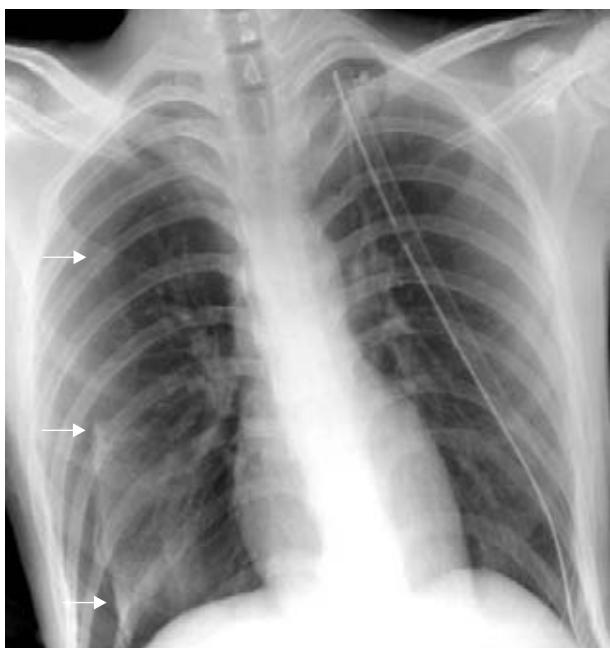
Los pacientes con síndrome de Marfan también pueden presentar afectación a nivel pulmonar. Presentamos el caso de un paciente con esta enfermedad y neumotórax espontáneo bilateral asociado. También se discuten algunas consideraciones especiales para el manejo de estos pacientes.

## PRESENTACIÓN DE CASO

Un hombre de 20 años de edad presentó dolor torácico de inicio súbito de 6 días de evolución, tipo pleurítico. Inició siendo de intensidad moderada hasta hacerse severo. Se agregó tos que aumentaba con los cambios de posición, trespneumía izquierda y disnea de pequeños esfuerzos que exaceraba con la inspiración. El paciente acudió a un hospital donde se encontró con neumotórax derecho. Se



**Figuras 1a y b.** Tomografía simple de tórax que muestra bula apical bilateral, reexpansión pulmonar derecha y neumotórax izquierdo.

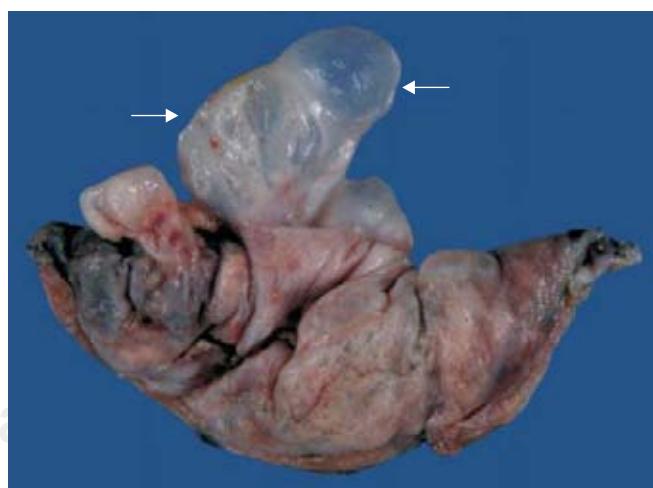


**Figura 2.** Radiografía posteroanterior de tórax que muestra recidiva de neumotórax derecho (Flechas).

colocó sonda pleural derecha 24Fr, con resolución del neumotórax. Fue referido al Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán» (INCMNSZ). El paciente tiene diagnóstico de síndrome de Marfan desde hace 14 años.

A su ingreso se realizó radiografía y tomografía simple de tórax (Figuras 1a y 1b), en las que se identificaron bulas apicales bilaterales, sonda pleural derecha, reexpansión pulmonar derecha total y neumotórax izquierdo del 40%. Debido a lo anterior, se colocó un drenaje pleural izquierdo 8Fr en el 2º espacio intercostal (Pneumo-Kit).

Se decidió realizar un abordaje terapéutico por etapas, inicialmente con cirugía del hemitórax izquierdo y posteriormente, en un nuevo internamiento operar el hemitórax derecho. Se realizó bulectomía apical izquierda, pleurectomía apical parcial y pleurodesis mecánica por toracoscopia. A las 48 horas postoperatorias se retiró la sonda pleural contralateral (derecha) y un día después se observó recidiva del neumotórax derecho del 30% (Figura 2), por lo que se recolocó una sonda pleural derecha. Se decidió adelantar el tratamiento quirúrgico del hemitórax derecho. Fue sometido a toracoscopia derecha con bulectomía apical, pleurectomía apical parcial y pleurodesis. El tejido obtenido mediante la resección pulmonar (Figura 3) fue enviado para estudio histopatológico. Se identificaron múltiples bulas que midieron de 0.5 a 3 cm de diámetro, las cuales estaban constituidas por septos delgados fibrosos y cambios enfisematosos en el parénquima pulmonar. En el corte histológico se identificó enfisema con múltiples bulas subpleurales tipo 1 (Figura 4). El tejido pleural mostró pleuritis aguda y crónica.

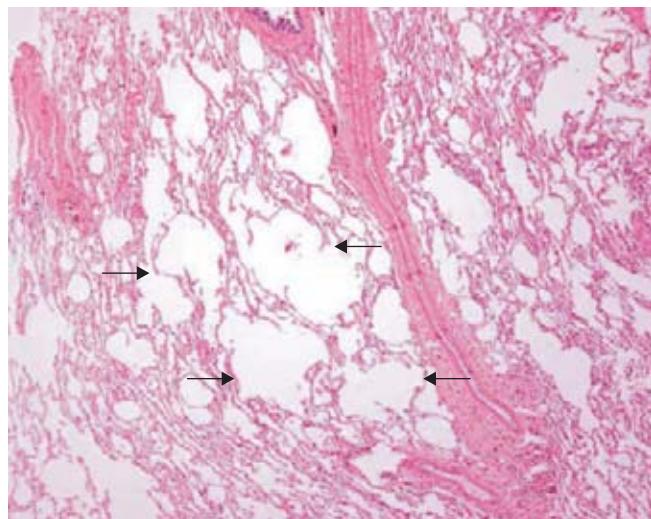


**Figura 3.** Visión macroscópica de tejido obtenido por bulectomía apical derecha. Se observa bula tipo 1 (Flechas). Se incluye también tejido pulmonar adyacente, que fue sometido a estudio microscópico.

La sonda pleural izquierda fue retirada al día siguiente de la toracoscopia derecha. La sonda pleural derecha fue retirada al 5º día postoperatorio de la toracoscopia derecha. El paciente presentó fiebre de hasta 39 °C al tercer día postoperatorio. Se aisló *Pseudomonas aeruginosa* en hemocultivo periférico, por lo que se inició terapia antimicrobiana dirigida y se retiró un catéter central, con lo que cedió la fiebre. Una vez concluido el esquema antibiótico, con el paciente asintomático, afebril y con expansión pulmonar bilateral (*Figura 5*), fue dado de alta.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Marfan es una enfermedad genética, causada por modelo de herencia autosómico dominante o por mutación esporádica. Se ha identificado que el gen afectado es FBN1, mismo que produce la fibrilina-1. La fibrilina-1 es un componente principal de una clase de microfibrillas extracelulares que se encuentran en tejidos asociados a fibras elásticas. Se cree que las microfibrillas son necesarias para la formación de tejidos elásticos y para sus mismas propiedades elásticas. La mutación en el gen FBN1 altera la estructura de la fibrilina-1 o disminuye su producción, lo cual lleva a un compromiso de las propiedades de tensión de las microfibrillas. Además, existe evidencia de que el producto anormal del gen puede interferir con la función de la fibrilina-1 normal producida por el alelo no mutado (efecto dominante negativo), lo cual compromete más las funciones del tejido conectivo.<sup>1</sup>



**Figura 4.** Visión microscópica 100x de tejido pulmonar obtenido por resección pulmonar en cuña. Tinción hematoxilina-eosina. Se observa dilatación y ruptura alveolar con formación de clavas de retracción (Flechas).

La mutación de FBN1 afecta la señalización entre factores de crecimiento, lo cual se ha asociado a la patogénesis de manifestaciones pulmonares.<sup>3</sup> Una explicación a lo anterior es que la fibrilina-1 contiene siete módulos estructurales de proteína fijadora de factor de crecimiento transformante beta (LTBP por sus siglas en inglés). Se ha sugerido que la deficiencia de LTBP se asocia con niveles aumentados de su ligando activo, el factor de crecimiento transformante beta (TGF $\beta$ ). Dichos niveles aumentados de TGF $\beta$  han mostrado causar anormalidades asociadas a las manifestaciones de esta enfermedad.<sup>1</sup>

## DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial de los pacientes con probable síndrome de Marfan requiere un abordaje multidisciplinario que incluye genetistas, cardiólogos, oftalmólogos y radiólogos.<sup>1</sup> En caso de existir afectación pulmonar, puede ser útil la evaluación por cirugía torácica. Se sospecha comúnmente de una persona de temprana edad, de mayor estatura, delgada, con extremidades largas, aracnodiactilia, deformidad torácica y algunas veces escoliosis. Otros hallazgos pudieran ser: paladar alto y arqueado, con apiñamiento dental, estrías cutáneas, hernias o neumotórax recurrente. De igual forma, el antecedente familiar puede ser de utilidad.<sup>2</sup>

Aunque se conoce que la mutación de FBN1 está en relación con la patogénesis de la enfermedad, no es po-



**Figura 5.** Radiografía posteroanterior el día de su alta, mostrando reexpansión pulmonar bilateral.

sible identificar la mutación en aproximadamente 9 a 34% de los pacientes mediante las técnicas actuales.<sup>2</sup>

Para hacer el diagnóstico de síndrome de Marfan se requiere del uso de la nosología de Ghent, creada en 1996. En ella se evalúan características clínicas de siete «sistemas» corporales (esquelético, ocular, cardiovascular, pulmonar, dérmico-tegumentario, duramadre y hallazgos genéticos) para determinar si se trata de criterios mayores o sólo de afectación al sistema. Se requiere de la presencia de un criterio mayor en dos sistemas y la afectación de un tercer sistema para el diagnóstico del síndrome.<sup>4</sup>

En casos con antecedente familiar, se puede ser menos estricto y requerir sólo la presencia de un criterio mayor.<sup>1</sup> Debido a que muchas características del síndrome son dependientes de la edad, los pacientes pediátricos con historia familiar que no han cumplido con los criterios deben ser evaluados periódicamente hasta cumplir 18 años.<sup>2</sup>

## AFFECTACIÓN PULMONAR EN SÍNDROME DE MARFAN

Aunque la afección de este sistema no es tan común como en el caso de las manifestaciones cardiovasculares o musculoesqueléticas, se ha descrito la presencia de neumotórax espontáneo, enfermedad intersticial parenquimatosa pulmonar, enfisema difuso y apical, malformaciones congénitas de los bronquios y bronquiectasias.<sup>3</sup>

La presencia de *pectus excavatum* puede asociarse en algunos casos a problemas severos de restricción ventilatoria. Los adultos con síndrome de Marfan tienen también una tendencia al colapso de las vías aéreas superiores durante el sueño, causando apnea del sueño.<sup>2</sup>

Aunque aún no se ha elucidado en su totalidad el origen de las alteraciones pulmonares en este síndrome, se ha demostrado la presencia de tejido pulmonar elástico anormal en los pacientes con síndrome de Marfan.<sup>5</sup> En esta patología existen alteraciones de la señalización por factores de crecimiento, lo cual lleva a anormalidades de la septación alveolar.<sup>1</sup> La formación de quistes o bulas es probablemente causada por anormalidades en las fibras de colágena que causan flacidez focal y reducción en la fuerza de tensión de la pared de los bronquiolos terminales, resultando en atrapamiento aéreo.<sup>3</sup>

En 1966, Reid distinguió tres tipos de bulas pulmonares:<sup>6</sup> Las tipo 1 se proyectan desde la superficie pleural, con una base de implantación angosta y un saco prácticamente vacío; las tipo 2 que tienen una base amplia y una mayor cantidad de tejido y por último las tipo 3 que sólo presentan protrusión moderada sobre la superficie pleural y representan hiperinsuflación de regiones pulmonares más profundas. En el caso del paciente presenta-

do, se identificaron bulas apicales bilaterales tipo 1 (Figuras 1a, 1b y 4).

El neumotórax espontáneo puede aparecer en pacientes portadores de enfermedad pulmonar o condiciones asociadas (como el síndrome de Marfan), siendo así un neumotórax espontáneo secundario.<sup>7</sup> El neumotórax espontáneo se ha reportado también en asociación con otros desórdenes del tejido conectivo, incluyendo el síndrome de Ehlers-Danlos y el síndrome de hipermovilidad marfanoide.<sup>5</sup>

El ensanchamiento del espacio aéreo, con o sin la formación de bulas, puede predisponer a la formación de neumotórax espontáneo.<sup>3</sup> Nuestro paciente presentó neumotórax espontáneo bilateral en relación con bulas tipo 1 bilaterales. Sin embargo, un reporte de casos no identificó anormalidad pulmonar para explicar el neumotórax espontáneo en la mayoría de los pacientes con síndrome de Marfan.<sup>8</sup>

Se observa la formación de neumotórax espontáneo en 4 y 11% de los pacientes afectados por este síndrome.<sup>2</sup> En una revisión de casos, la edad promedio para el desarrollo de neumotórax fue de 22 años. La relación de afectación hombre/mujer es de 3.9 a 1,<sup>5</sup> sin embargo no se observa mayor severidad de afectación en ningún grupo.<sup>9</sup> La presentación bilateral de neumotórax espontáneo en relación con síndrome de Marfan es muy poco común.<sup>10</sup>

## TRATAMIENTO DEL NEUMOTÓRAX ESPONTÁNEO

El manejo de los pacientes con neumotórax espontáneo primario unilateral es variable, siendo desde el manejo conservador, aspiración, drenaje pleural y cirugía. Aún se encuentra en controversia el método ideal. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que la terapia conservadora es una opción viable.<sup>11</sup>

Existen pacientes en los que durante la evaluación por neumotórax espontáneo se encuentran bulas no rotas. En ellos no se ha demostrado que la resección prevenga recurrencia, por lo que la recomendación es dar tratamiento con pleurodesis.<sup>12</sup>

En los pacientes con síndrome de Marfan, la recurrencia del neumotórax es frecuente a pesar de la colocación de drenaje pleural, con o sin pleurodesis.<sup>9</sup> La cirugía, con resección de bulas, es la modalidad que ofrece la menor recurrencia.<sup>7,9,13</sup> Debe haber poca tolerancia antes de iniciar el manejo quirúrgico<sup>2</sup> y realizarse terapia definitiva desde el primer evento.<sup>9</sup>

En nuestra experiencia hemos usado toracoscopia bilateral, resección pulmonar del parénquima afectado (bulas), pleurectomía apical y abrasión pleural parietal y diafragmática. Nuestra técnica se realiza con el paciente sometido a anestesia general con intubación orotraqueobronquial con tubo de doble luz, obteniendo acceso a la

cavidad torácica a través de 3 portales de 10 mm localizados en el 6<sup>to</sup> espacio intercostal y línea axilar media, 4<sup>o</sup> espacio intercostal línea axilar anterior y 4<sup>o</sup> - 5<sup>o</sup> espacio intercostal línea axilar posterior. Se realiza pleuroscopia exploratoria y posteriormente resección de la bula utilizando engrapadora lineal cortante endoscópica ((EndoGIA 45-3.5, US Surgical; Endopath 45-3.5, Johnson & Johnson). La pleurectomía es lograda iniciando un plano de disección extrapleural a nivel del portal superoanterior, usando disección roma y cortante para despegar la pleura parietal desde el 4<sup>o</sup> espacio intercostal hasta el ápex, teniendo como límite anteriormente los vasos mamarios internos y posteriormente la cadena simpática, siendo cuidadosos para no provocar rasgaduras en las estructuras vasculares. Posteriormente, se introduce gasa con yodopovidona para realizar la abrasión pleural. Se termina el procedimiento reinsuflando el pulmón y colocando sonda pleural 28-32Fr. Todos los pacientes reciben antibiótico profiláctico desde el preoperatorio hasta el día 3 postoperatorio.<sup>7,13</sup>

Si se decide el abordaje abierto, se prefiere la incisión axilar sobre la esternotomía, debido a que por la patología de base, es probable que los pacientes requieran de intervención cardiovascular a futuro.<sup>14</sup>

## CONCLUSIONES

El neumotórax espontáneo primario se caracteriza por un riesgo de recurrencia de entre 30 y 50% durante la vida del paciente, por lo que la terapéutica después de un primer evento varía desde pleurodesis con sustancias esclerosantes hasta el manejo quirúrgico por toracotomía.

Los pacientes con síndrome de Marfan tienen un mayor riesgo de incidencia y recurrencia para neumotórax espontáneo secundario. Debido a esto, las recomendaciones actuales sugieren realizar abordaje quirúrgico desde el primer evento.

Presentamos el caso de un paciente joven afectado por esta enfermedad, con neumotórax espontáneo bilateral asociado a bulas apicales bilaterales. Inicialmente se decidió el abordaje unilateral en hemitórax izquierdo mediante toracoscopia, debido a la aparente resolución del neumotórax contralateral. Sin embargo, el paciente de-

sarrolló recidiva del neumotórax derecho, por lo que se realizó tratamiento quirúrgico en dicho hemitórax. Debido a esto, nuestra recomendación es realizar tratamiento quirúrgico toracoscópico desde el primer evento en pacientes con síndrome de Marfan.

## REFERENCIAS

1. Frydman M. The Marfan syndrome. *Isr Med Assoc J* 2008; 10(3): 175-8.
2. Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(7): 724-33.
3. Ha HI, Seo JB, Lee SH, et al. Imaging of Marfan syndrome: multisystemic manifestations. *Radiographics* 2007; 27(4): 989-1004.
4. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62(4): 417-26.
5. Wood JR, Bellamy D, Child AH, Citron KM. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. *Thorax* 1984; 39(10): 780-4.
6. Davies GM, Simon G, Reid L. Pre- and post-operative assessment of emphysematous bullae. *Br J Dis Chest* 1966; 60(3): 120-8.
7. Santillan-Doherty P. Manejo toracoscópico del neumotórax espontáneo. *Rev Mex Cir Endoscop* 2003; 4(2): 75-79.
8. Gawkrodger DJ. Marfan's syndrome presenting as bilateral spontaneous pneumothorax. *Postgrad Med J* 1981; 57: 240-241.
9. Hall JR, Pyeritz RE, Dudgeon DL, Haller JA, Jr. Pneumothorax in the Marfan syndrome: prevalence and therapy. *Ann Thorac Surg* 1984; 37(6): 500-4.
10. Yellin A, Shiner RJ, Lieberman Y. Familial multiple bilateral pneumothorax associated with Marfan syndrome. *Chest* 1991; 100(2): 577-8.
11. Kelly AM. Treatment of primary spontaneous pneumothorax. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15(4): 376-9.
12. Tschopp JM, Rami-Porta R, Noppen M, Astoul P. Management of spontaneous pneumothorax: state of the art. *Eur Respir J* 2006; 28(3): 637-50.
13. Santillan-Doherty P, Argote-Greene LM, Guzman-Sanchez M. Thoracoscopic management of primary spontaneous pneumothorax. *Am Surg* 2006; 72(2): 145-9.
14. Sakata K, Murayama F, Misawa Y, et al. [Two cases of Marfan syndrome, surgically treated for complicating spontaneous pneumothorax]. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1992; 40(2): 286-9.