

Síndrome con hábitos marfanoides

(Habits of the marfanoid syndrome)

Jorge Arturo Aviña Fierro,* Daniel Alejandro Hernández Aviña**

RESUMEN

El síndrome de Marfán es una enfermedad del tejido conectivo que afecta los sistemas cardiovascular, óptico y esquelético; es ocasionado por herencia autosómica dominante debido a la mutación del gen codificador de fibrilina (FBN). La incidencia es a un caso por 5,000 habitantes, y los pacientes tienen una reducida esperanza de vida por las complicaciones cardiovasculares. Para el diagnóstico se usan los criterios de Gante, que incluyen hallazgos clínicos de alta especificidad. Los pacientes marfanoides tienen semejanza clínica con los del síndrome de Marfán pero no tienen todos los criterios de diagnósticos. Dado que hay gran número de síndromes similares al de Marfán, se requiere hacer el diagnóstico diferencial temprano que permita el pronto manejo de los enfermos y así evitar graves complicaciones.

Palabras clave: Síndrome marfanoides, diagnóstico diferencial.

SUMMARY

Marfan syndrome is a connective-tissue disease, affecting the cardiovascular, optical and skeletal systems, with significant morbidity and mortality; inherited in an autosomal dominant fashion, classically caused by mutations in the gene coding for fibrillin (FBN). The incidence is about one in 5,000, with life expectancy severely reduced because of cardiovascular complications. The diagnosis is achieved using the Gante criteria, a group of clinical findings that have high specificity for the syndrome. Marfanoid patients have phenotypic findings but do not meet all diagnostic criteria of Marfan. The increasing spectrum of syndromes associated with Marfan-like features need an early accurate differential diagnosis, to establish treatment that prevents severe complications.

Key words: Marfanoid syndrome, differential diagnosis.

Las fibrilopatías son un grupo de enfermedades que afectan la integridad del tejido conectivo, las que ocasionan defectos relacionados con la fibrilina (FBN), cuyo componente principal glucoproteico altera las microfibrillas extracelulares, modificando el funcionamiento de las miofibrillas, las fibras elásticas y los fibroblastos, debilitando principalmente los tejidos cardiovasculares, oculares y esqueléticos de los enfermos.

Las diferentes mutaciones génicas de la fibrilina se asocian a múltiples expresiones fenotípicas y clínicas de esta enfermedad: la más frecuente es el síndrome de

Marfán, seguido por el grupo de fibrilopatías familiares con afectación de un solo sistema: fenotipo MASS, *ectopia lentis*, prolapso valvular mitral y aneurisma aórtico disecante, todos ellos de transmisión hereditaria.¹

Con relación al síndrome de Marfán, este es un trastorno hereditario del tejido conectivo y en 30% de los casos esporádicos es por mutación del gen codificador de la fibrilina (FBN1) que interviene en una mayor severidad clínica; el 70% de los casos restantes son debidos a una herencia autosómica dominante, con casos relacionados con la familia afectada, dado que se presenta con una penetrancia completa sin saltar generaciones.

En cuanto a la prevalencia de esta enfermedad, se estima un paciente por cada 5,000 personas, independientemente de su sexo. Su expresividad clínica es variable y suele alterar el sistema cardiovascular produciendo necrosis de lámina media vascular con dilatación de la pared de los vasos; el compromiso aórtico es el

* Dismorfología Pediátrica. Centro Médico Nacional de Occidente. IMSS, Guadalajara, Jal.

** Unidad de Medicina Familiar. Hospital General de Zona 1. IMSS, Aguascalientes, Ags.

más constante pero, a la vez no es imprescindible: está presente en 75% de los casos.

Es importante mencionar que la mitad de los pacientes manifiestan luxación del cristalino, debido a trastorno del ligamento suspensorio; sin embargo, hay casos sin afectación ocular debido a alteración del gen receptor beta del factor transformante de crecimiento (TGFB1); sólo la tercera parte de los casos tiene aracnodactilia o sería afectación esquelética y recientemente se reconocieron mutaciones TGFB2 en casos con fenotipo similar al de Marfán.²

El síndrome neonatal de transmisión homocigótica se manifiesta con graves contracturas y severa cardiopatía con regurgitación aórtica, insuficiencia multivalvular o dilatación de la raíz aórtica, lo que suele ser letal. En cuanto a las manifestaciones clínicas en los niños, se trata de un proceso emergente que gradualmente va teniendo cambios evolutivos durante el desarrollo del niño: con hallazgos relacionados con la edad y la aparición progresiva de nuevas manifestaciones de la enfermedad; sólo en los adultos se manifiesta el cuadro clínico completo.

Por otro lado, dado el grave riesgo cardiovascular que amenaza con ruptura del aneurisma aórtico, insuficiencia cardíaca o endocarditis, es deseable el diagnóstico temprano de esta enfermedad para el manejo correcto del paciente. Actualmente, el diagnóstico se hace usando los criterios clínicos de Gante, propuestos a partir de 1996.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MAYORES

Los hallazgos clínicos característicos y con alta especificidad, para el diagnóstico de síndrome de Marfán, rara vez se observan en otras enfermedades y ante la sospecha de esta enfermedad es importante buscar la alteración génica de la fibrilina por mutación en FBN, que se considera también un criterio mayor, equivalente al de tener el antecedente de un enfermo cercano en la familia (progenitor, hijo o familiar de primer grado). En así como en estos pacientes sólo se necesita que haya un criterio mayor para considerar el diagnóstico certero.

En los sujetos en que no es posible el estudio genético, por carencia de los estudios moleculares, así como en los casos con afectación esporádica, que no tienen algún pariente afectado, debe haber un criterio mayor en dos sistemas diferentes y alteración de criterio menor en otro órgano. En cuanto a la afección esquelética, el signo mayor es la reunión de cuatro manifestaciones óseas,³ por lo que los criterios mayores son:

Aneurisma aórtico o dilatación de la aorta ascendente.
Diseción de la aorta ascendente con riesgo de ruptura.

Luxación del cristalino (generalmente temporal) superior y bilateral.

Ectasia dural lumbosacra por dilatación y estiramiento de la duramadre.

En cuanto a los criterios esqueléticos, es importante mencionar:

- La aracnodactilia: signo de Gowers (con protrusión del pulgar en oposición forzada, más allá del borde cubital con el puño cerrado), el signo Walker-Murdoch (que se hace evidente al sobreponer los dedos pulgar y meñique en más de 1-2 cm, en prensión proximal de la muñeca proximal a nivel de la apófisis estiloides radial con la otra mano).
- El índice metacarpiano (radiológico) considera la suma de la longitud del 2°, 3°, 4° y 5° metacarpianos, a partir del centro del extremo distal, a la proyección más lejana del extremo proximal de cada metacarpiano: lo que se divide entre la suma del ancho de los metacarpianos en el punto medio de su longitud. Se considera positivo si es mayor a 8.8 cm en varones y 9.4 cm en mujeres.
- *Pectus carinatum* o *pectum excavatum* que requieran cirugía.
- Reducción de relación de segmento superior/inferior o brazada/talla, mayor de 1.05.
- Espondilolistesis o escoliosis de más de 20°.
- Extensión reducida del maléolo medio causando pie plano.
- Proyección de acetábulo en placa radiográfica (cualquier grado).
- Mayor magnitud del segmento pubis-talón con respecto al segmento pubis-occipucio.
- Reducción de la extensión del codo menor de 170°.

CRITERIOS MENORES

En cuanto a los hallazgos clínicos de diferentes órganos, no son exclusivos de este síndrome pero refuerzan un criterio mayor para hacer la integración diagnóstica, por lo que se puede encontrar afectación en cualquier sistema u órgano corporal.⁴

Cardiovascular: Insuficiencia valvular aórtica, dilatación aórtica, engrosamiento y prolapso mitral con regurgitación, dilatación de la principal arteria pulmonar en ausencia de estenosis valvular o periférica pulmonar, arritmia cardíaca.

Oftalmológico: Miopía axial importante, subluxación de cristalino que suele ser superior y bilateral, desprendimiento de retina, aplanamiento de la córnea: demos-

trable en queratometría. El eje ocular antero-posterior aumentado (por el crecimiento del ojo), detectable por ultrasonido; el iris o músculo ciliar hipoplásico (*iridodonesis*); catarata o glaucoma por anomalía en el ángulo de la cámara anterior.

Ortopédico: Hiper movilidad articular, estatura elevada, escoliosis, brazo y mano alargados, aracnodactilia, deformidad torácica, esternón cóncavo o convexo (*pectus excavatum* o *carinatum*), pie plano. Cabeza larga y angosta (dolicocefalia), cara alargada y estrecha, frente prominente, ojos profundos, paladar alto y arqueado con apiñamiento dental, prognatismo mandibular, mordedura inadecuada por mala oclusión, dislocación frecuente temporomandibular, paladar hendido y úvula bífida.

Neurológico: Compresión de la columna vertebral y desgaste de la médula con manifestaciones de dolor pélvico, lumbalgia, cefaleas y adormecimiento o debilitamiento en las extremidades inferiores, piernas inquietas durante el reposo.

Cutáneo: Marcas o estrías en la piel espontáneas sin causa definida; propensión a hernia abdominal o inguinal, hernia recurrente después de cirugías.

Pulmonar: La anormalidad del tejido conectivo puede llegar a un colapso pulmonar, neumotórax espontáneo o burbujas apicales localizables radiográficamente.

Otorrinolaringológico: Los oídos con sus conductos angostos apuntando hacia arriba y hacia delante provocan que el drenaje sea deficiente, lo que hace frecuente las infecciones de los oídos. La nariz es delgada y asimétrica, frecuentemente con un tabique nasal desviado. Los canales de drenaje son delgados, así que las secreciones se congestionan provocando frecuentes sinusitis. Senos maxilares aumentados de tamaño. Problemas de sueño por obstrucción en garganta por grandes amígdalas, adenoides y debilidad de las paredes de retrofaringe, ronquidos y apnea del sueño.

SÍNDROMES MARFANOIDES

Estos síndromes *marfanoides* muestran rasgos fenotípicos del síndrome de Marfán, pero no completan los criterios de diagnóstico (*Figura 1*); el fenotipo marfanoide es con estatura muy alta, extremidades largas y delgadas, con extensión de la brazada que excede la altura del sujeto, manos *aracniformes* con dedos muy largos (*Figura 2*); facies peculiar con cara alargada, ojos cercanos entre sí, miopía, estrabismo y desviación del cristalino; nariz delgada y larga, mala oclusión dental, dientes largos y angostos amontonados, maxilar estrecho, protrusión de la mandíbula hacia adelante, paladar ojival alto o hendido (*Figura 3*); pérdida de la curvatura normal de columna vertebral (lordosis, escoliosis o cifosis), pecho deforma-



Figura 1. Dolicocefalia, cara alargada, frente prominente, hipotelorismo, hipoplasia maxilar y mandibular.



Figura 2. Aracnodactilia con dedos delgados y alargados.

do excavado o de esternón prominente, laxitud articular con hiper movilidad, extremidades inferiores más largas que el tronco, pie plano, largo y fino.⁵ La mayoría de



Figura 3. Miopía, estrechez malar, apiñamiento dental, paladar ojival, úvula bífida.

los pacientes con características corporales marfanoides corresponden al síndrome de Marfán, pero casi la mitad de los diagnosticados no lo son. Recientemente, un paciente tenía todos los criterios clínicos pero sin evidencia de alteración genética en FBN1, TGFBR1 o TGFBR2,⁶ sugiriendo ser otro tipo de defecto génico aún no identificado de fibrilopatía no Marfán.⁷

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para el diagnóstico certero del síndrome de Marfán, es conveniente revisar las descripciones del síndrome descrito en 1896 por Antoine Marfán, que correspondía a: aracnodactilia contractural congénita, enfermedad no descrita hasta 1971 por Beals; y viceversa, la paciente diagnosticada como aracnodactilia, reportada en 1902 por Charles Achard, sí cubría los criterios clínicos de síndrome de Marfán clásico. A continuación se describen los síndromes marfanoides más frecuentes que deben considerarse para el diagnóstico diferencial del paciente.

Fenotipo MASS: (de la siglas en inglés *mitral aortic skin and skeletal manifestations*) es una fibrilopatía caracterizada por el prolapso de válvula mitral, dilatación aórtica moderada no progresiva, afección musculoesquelética con criterios menores, extremidades largas,

deformación torácica, estrías atróficas y miopía; se trata de un cuadro clínico estable sin cambios progresivos con la edad.⁸

Homocistinuria: Enfermedad autosómica recesiva causada por un defecto del gen codificador del metabolismo enzimático de metionina; suelen tener retardo mental, ectopia *lentic* temprana y progresiva con desplazamiento inferior, el cristalino puede dislocarse totalmente y ocupar la cámara anterior, ocasionando bloqueo pupilar y glaucoma con presencia de ojo rojo y córnea nublada. Existe rigidez articular, eventos tromboembólicos y arterosclerosis coronaria.⁹

Síndrome de Beals Hecht: Trastorno del tejido conectivo debido a un defecto en el cromosoma 5 que altera el gen fibrilina-2 (FBN2); es una enfermedad autosómica dominante con aracnodactilia contractural congénita en flexión, rigidez articular en múltiples articulaciones como codo, rodilla y cadera; con osteopenia generalizada; alteración facial de los pabellones auriculares con hélices arrugadas y deformación de la pinna; queratocono y luxación del cristalino; extremidades largas y delgadas (dolicoestenomelia), dedos en camptodactilia, xifoesciosis severa, hipoplasia muscular, alteraciones cardíacas del tipo de defectos septales, atriales y ventriculares, afección mitral y dilatación aórtica.¹⁰

Síndrome de Stickler: Enfermedad genética del tejido conectivo heredada en forma autosómica dominante, caracterizada por anomalías oculares, orofaciales, auditivas y esqueléticas, hipermovilidad articular con alargamiento de las rodillas, codos y muñecas, deslizamiento de epífisis femoral, escoliosis, xifosis o espondilolistesis, miopía severa, desprendimiento de la retina y degeneración vitreorretinal, hipoplasia mediofacial con perfil facial plano, sordera progresiva neurosensorial y prolapso de la válvula mitral. El caso ilustrado corresponde a este síndrome.¹¹

Síndrome de Loeys-Dietz: Afección conectiva por mutaciones en TGFBR1 y TGFBR2, con facies inusual, dolicocefalia, craneosinosis, hipertelorismo, hipoplasia malar, paladar arqueado, úvula ancha o bífida, *retrognatia*, deformidad del esternón, escoliosis, laxitud articular, ectasia dural; dedos largos pero sin sobrecrecimiento óseo, contracturas y deformidad de pie equino, piel translúcida, contusiones fáciles, problemas de aprendizaje; no desarrollan luxación de cristalino. Cardiopatía congénita: persistencia de conducto arterioso, defecto atrial septal, válvula aórtica bicomisural, prolapso mitral o dilatación del arco aórtico con aneurisma.¹²

Síndrome de Ehlers Danlos: Autosómico dominante con hipermovilidad e inestabilidad articular, dislocaciones frecuentes, piel hiperextensible, escleróticas azules, orejas atípicas, prominentes y aladas o pequeñas y re-

dondas, lóbulo auricular unido a la superficie, con forma arriñonada, blanda con hélix doblado; nariz con nódulo entre hueso y cartílago, tabique nasal desviado; cara triangular con mandíbula puntiaguda, hendidura palpebral descendente. Gran riesgo de aneurisma aórtico o ruptura de algún vaso grande por dilatación anormal.¹³

Síndrome de Lujan-Fryns: Es dominante ligado al cromosoma X con retardo mental; afecta principalmente a varones: macrocefalia, cara estrecha y larga, frente prominente, hipoplasia maxilar, mandíbula pequeña, paladar alto y arqueado, voz hipernasal, agenesia de cuerpo calloso y comportamiento psicótico; no hay alteraciones oculares, comunicación interauricular; laxitud articular, hiper movilidad articular acentuada y aracnodactilia.¹⁴

Síndrome de Shprintzen-Goldberg: Afección esporádica de craneosinostosis y defectos del desarrollo neurológico, retardo mental y problemas de aprendizaje, anomalías craneo-faciales: pabellones auriculares malformados de implantación baja, ptosis palpebral, hipertelorismo, estrabismo, paladar arqueado, sobrecrecimiento óseo, deformidad torácica y escoliosis; raramente existe enfermedad vascular.¹⁵

Síndrome de Achard: Es un desorden hereditario del tejido conectivo caracterizado por cráneo ancho y braquicéfalo con maxilar pequeño en posición posterior (micro-retrognatia); amplias disostosis, hiperflexibilidad articular y laxitud de las articulaciones de manos y pies, aracnodactilia; la talla no es exageradamente alta, y la proporción corporal está conservada; no muestra anomalías de los ojos y del corazón.¹⁶

Otros síndromes marfanoides menos frecuentes y con características especiales son: Mirhosseini-Holmes-Walton (retinitis pigmentaria degenerativa, cataratas, microcefalia, retardo mental), Perrault (disgenesia gonadal con sordera neurosensorial progresiva), Behmel (retraso mental, facies anormal, comunicación interauricular), Snyder-Robinson (defectos esqueléticos, osteoporosis, asimetría facial), Furlong (craneosinostosis, hipertelorismo, inteligencia normal, aneurisma aórtico), Frago-Cantú (facies plana, hipertelorismo, sinofris), Lupian (macrocefalia y agenesia del cuerpo calloso), Saul (aracnodactilia, ectopia pupilar y alteraciones dentales), Tamminga (contracturas articulares, coloboma óptico, cristalino de aspecto esférico), Walter (cutis laxa y campodactilia) y Trisomía 8 en mosaicismo (tronco longilíneo por vértebras torácicas extras).

DISCUSIÓN

Es importante reconocer el verdadero síndrome de Marfán en los pacientes con fenotipo marfanoide: para

integrar un diagnóstico correcto ya que los enfermos con el síndrome de Marfán requieren a corta edad la valoración por expertos en: cardiología, oftalmología y ortopedia, a fin de conocer el grado de afectación en cada uno de los sistemas involucrados e instituir el manejo correcto para la etapa clínica de la enfermedad en paciente.

En cuanto al genetista, debe brindar consejo genético a los progenitores, acerca de embarazos ulteriores; en cuanto al pediatra o médico familiar, son el eje que integra el manejo multidisciplinario de estos enfermos, además de educar e instruir a los padres para evitar esfuerzos excesivos y actividades de contacto físico riesgosas para los niños. El cardiólogo diagnostica la severidad del problema cardiovascular por ecocardiografía, instituyendo manejo temprano del enfermo con beta-bloqueadora (propanolol) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (perindopril o losartán): que retrasan la progresión de la enfermedad y aumentan la supervivencia del paciente.

El pronóstico con relación a los ojos es bueno con la intervención precoz del oftalmólogo, quien evalúa la luxación de cristalino, controla la miopía y el estrabismo que generalmente es exotrópico, empleando lentes correctoras; de igual manera, es importante el seguimiento del niño para la detección y manejo de catarata, glaucoma o desprendimiento de retina. En cuanto al ortopedista y el terapeuta físico, controlarán las alteraciones musculoesqueléticas, prescribiendo las medidas ortopédicas adecuadas. Es así como para lograr todo lo mencionado anteriormente se deben usar los criterios nosológicos de Gante en el diagnóstico certero del síndrome de Marfán.¹⁷

Referencias

1. Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies. *J Med Genet* 2000; 37 (1): 9-25.
2. Stheneur C, Oberkamp B, Chevallier B. Marfan syndrome: diagnostic criteria and molecular biology contribution. *Arch Pediatr* 2008; 15(5): 564-7.
3. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62(4): 417-26.
4. Giacheti CM, Zanchetta S, Maranhe E, Cassab TV, Abramides DV, Souza DH et al. A newly recognized syndrome of *Marfanoid habitus*; long face; hypotelorism; long, thin nose; long, thin hands and feet; and a specific pattern of language and learning disabilities. *Am J Med Genet A* 2007; 143A(17): 3137-9.
5. Rybczynski M, Bernhardt AM, Rehder U, Fuisting B, Meiss L, Voss U et al. The spectrum of syndromes and manifestations in individuals screened for suspected Marfan syndrome. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(24): 3157-66.
6. Attias D, Stheneur C, Roy C, Collod BG, Detaint D, Faivre L et al. Comparison of clinical presentations and outcomes between

- patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation* 2009; 120(25): 2541-9.
7. Chung BH, Lam ST, Tong TM, Li SY, Lun KS, Chan DH et al. Identification of novel FBN1 and TGFBR2 mutations in 65 probands with Marfan syndrome or Marfan-like phenotypes. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(7): 1452-9.
 8. Faivre L, Masurel PA, Collod BG, Callewaert BL, Child AH, Stheunier C et al. Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1,009 probands with pathogenic FBN1 mutations. *Pediatrics* 2009; 123(1): 391-8.
 9. Azzabi S, Barhoumi A, Omar S, Ben Hassine L, Chérif E, Kooli C et al. Late revelation of homocystinuria: clinical, biological and progressive aspects. *Pathol Biol (Paris)* 2009; 57(5): 451-5.
 10. Rebelo CC, Furtado JM, Honjo RS, Veiga KF, Ramos ES, Ferraz VE et al. Iris coloboma, blepharophimosis, arachnodactyly, joint contractures: Beals syndrome and Van den Ende-Gupta syndrome phenotypic similarities. *Clin Dysmorphol* 2009; 18(3): 142-4.
 11. Rose PS, Levy HP, Liberfarb RM, Davis J, Szymko BY, Rubin BI et al. Stickler syndrome: clinical characteristics and diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2005; 138A(3): 199-207.
 12. Adés LC. Evolution of the face in Loeys-Dietz syndrome type II: longitudinal observations from infancy in seven cases. *Clin Dysmorphol* 2008; 17(4): 243-8.
 13. Bravo JF. Ehlers-Danlos syndrome, with special emphasis in the joint hypermobility syndrome. *Rev Med Chil* 2009; 137(11): 1488-97.
 14. Van Buggenhout G, Fryns JP. Lujan-Fryns syndrome (mental retardation, X-linked, marfanoid habitus). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 26.
 15. Robinson PN, Neumann LM, Demuth S, Enders H, Jung U, König R et al. Shprintzen-Goldberg syndrome: fourteen new patients and a clinical analysis. *Am J Med Genet A* 2005; 135(3): 251-62.
 16. Duncan PA. The Achard syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11(6): 69-73.
 17. Iams HD. Diagnosis and management of Marfan syndrome. *Curr Sports Med Rep* 2010; 9(2): 93-8.

Correspondencia:

Dr. Jorge Arturo Aviña Fierro.
 Alberto Cossío 1432, Huentitán El Alto.
 Guadalajara 44390. Tel. 3336-743701.
 E-mail: avinafie@megared.net.mx