

Archivos de Cardiología de México

Volumen 74
Volume

Suplemento 2
Supplement

Abril-Junio 2004
April-June

Artículo:

Síndrome de Marfan

Derechos reservados, Copyright © 2004
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Síndrome de Marfan

Carlos Pineda Villaseñor,* Luis M Amezcua Guerra*

Resumen

A pesar del descubrimiento de las mutaciones causales (*gen FBN1*), el diagnóstico de síndrome de Marfan (SM) es problemático debido a la extrema variabilidad en su presentación clínica, ausencia de características patognomónicas y alteraciones fenotípicas comunes con otros trastornos hereditarios del tejido conectivo. Para facilitar su reconocimiento clínico y proveer las bases para su diagnóstico diferencial con otras enfermedades del tejido conectivo, se ha desarrollado un grupo de criterios diagnósticos recientemente revisados. Los criterios mayores de diagnóstico son la ectopia lentis (característico del involucro ocular), dilatación y/o disección de la aorta ascendente (la principal y más peligrosa manifestación cardiovascular), la ectasia dural (guía diagnóstica de mucho valor), una combinación de manifestaciones musculoesqueléticas y la historia familiar o el análisis molecular.

Summary

MARFAN SYNDROME

Despite the discovery of its causative mutations (*FBN1* gene), the diagnosis of the Marfan syndrome (MS) is problematic because of its extreme variability of clinical expression, absence of pathognomonic features, and phenotypic abnormalities shared with other heritable disorders of connective tissue. To facilitate its clinical recognition and to provide the basis for differential diagnosis with heritable conditions whose phenotypes partially overlap those of MS, a set of diagnostic criteria was established and recently revised. Major diagnostic criteria are ectopia lentis (hallmark of ocular involvement), dilatation and/or dissection of the ascending aorta (the major and life-threatening cardiovascular manifestations), dural ectasia (a valuable diagnostic pointer); and a combination of key musculoskeletal manifestations. The family history and molecular analysis also constitute major criteria.

Palabras clave: Síndrome de Marfan. Enfermedades hereditarias del tejido conectivo. Dilatación aórtica. Disección aórtica.

Key words: Marfan syndrome. Heritable disorders of connective tissue. Aortic dilatation. Aortic dissection.

Definición

El síndrome de Marfan (SM) es un desorden hereditario del tejido conectivo en el que la talla alta y la excesiva longitud de las extremidades y dedos se asocian con anomalías en los sistemas cardiovascular, esquelético y ocular.

Epidemiología

El SM se transmite con un carácter autosómico dominante, aunque se ha informado de casos esporádicos. La prevalencia aproximada es de 1 por 10,000 habitantes en los Estados Unidos y no se

han definido influencias geográficas o raciales que la modifiquen. Ambos géneros se afectan por igual.

Etiología

El SM es causado por mutaciones en el gen de la fibrilina-I, una proteína de 350 kD constitutiva de la túnica media aórtica, zónulas ciliares, periostio y piel. La búsqueda de los 65 exones del gen *FBN-1* en el cromosoma 15q15-21.1 es factible y detecta la mayoría de las mutaciones y, aunque se han descrito varios cientos de mutaciones puntuales, la correlación genotipo/fenotipo no ha sido exitosa. Un segundo gen de fibri-

* Departamento de Reumatología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Correspondencia: Dr. Carlos Pineda Villaseñor. Departamento de Reumatología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH), Juan Badiano No. 1 Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México, D. F.). Tel. 5573 2911, ext. 1174 y 1775. Fax. 5573 0994. E-mail: carpineda@yahoo.com

Tabla I. Nosología de Ghent para el síndrome de Marfan (ver texto).**A) Criterios mayores**

Sistema esquelético (4 o más de los siguientes)

- *Pectus carinatum*
- *Pectus excavatum* que requiera cirugía
- Relación brazada/talla > 1.05
- Signos de Walker-Murdoch y Steinberg
- Escoliosis > 20° o espondilolistesis
- Extensión de codos reducida a < 170°
- Desplazamiento medial del maleolo medial, causante de pie plano
- Protrusión acetabular de cualquier grado

Dura

- Ectasia dural lumbosacra por TAC o RM

Sistema ocular

- Ectopia lente

Sistema cardiovascular

- Dilatación de la aorta ascendente involucrando al menos los senos de Valsalva
- Disección de la aorta ascendente

Historia familiar/genética

- Pariente de primer grado con síndrome de Marfan
- Presencia de mutación *FBN-1*

B) Criterios menores

Sistema esquelético

- *Pectus excavatum* no quirúrgico
- Hipermovilidad articular
- Paladar ojival
- Facies (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia y fisuras palpebrales antimongólicas)

Sistema ocular

- Córnea plana (evaluada por queratometría)
- Longitud axial incrementada del globo ocular (medida por USG)
- Iris hipoplásico o músculo ciliar hipoplásico condicionante de miosis disminuida

Sistema cardiovascular

- Prolapso de la válvula mitral con o sin insuficiencia valvular
- Dilatación de la arteria pulmonar, antes de los 40 años, en ausencia de estenosis pulmonar valvular o periférica o cualquier otra causa obvia
- Calcificación del anillo mitral antes de los 40 años
- Dilatación o disección de la aorta descendente torácica o abdominal antes de los 50 años

Sistema pulmonar

- Neumotórax espontáneo
- Bulas apicales (valoradas en la radiografía de tórax)

Piel

- Estrías atróficas no asociadas a variaciones importantes de peso, embarazo o estrés repetitivo
- Hernias recurrentes o incisionales

lina en el cromosoma 5 tiene un 80% de homología con la fibrilina-I y se ha asociado a aracnodactilia congénita contractual, ectopia lente y aneurisma aórtico familiar.

Manifestaciones clínicas

Es una enfermedad pleiotrópica con gran variabilidad en su presentación clínica, tanto inter como intrafamilia.

Musculoesquelético: la estatura por arriba del percentil 95 y los brazos desproporcionadamente largos para el tamaño del tronco son la característica fenotípica más prominente; otras características son la escoliosis, el pectus excavatum o carinatum, paladar ojival, laxitud ligamentaria (aunque ocasionalmente hay extensión articular limitada), aracnodactilia, protrusión acetabular y facies característica (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia y fisuras palpebrales antimongólicas).

Ocular: la subluxación del cristalino se encuentra en alrededor del 60% de los pacientes, frecuentemente de manera bilateral. La miopía es común y puede ser grave como consecuencia de una longitud axial excesiva del globo ocular. Otras manifestaciones incluyen la córnea plana, iridodonesis, iris hipoplásico y el desprendimiento de retina.

Cardiovascular: las anormalidades estructurales se presentan en la mayoría de los pacientes. En niños, el prolapsio e insuficiencia de la válvula mitral son las manifestaciones más comunes, mientras que en adultos la dilatación de la raíz aórtica, insuficiencia y disección aórtica predominan. Otras alteraciones incluyen dilatación de la arteria pulmonar, calcificación del anillo mitral y dilatación o disección de la aorta torácica o abdominal. La dilatación progresiva de la aorta es simétrica e inicia en el seno de Valsalva, lo cual predispone a ruptura o disección. Histológicamente se caracteriza por necrosis quística de la capa media. Aunque el examen físico es esencial, no es suficiente para evaluar la extensión y gravedad de las anormalidades cardiovasculares; el estudio ecocardiográfico se ha convertido en un requisito para los pacientes con SM; otras técnicas de imagen como TAC, RM y angiografía ayudan a una definición más acuciosa del involucro cardiovascular.

Diagnóstico

El diagnóstico de SM se realiza sobre bases predominantemente clínicas. El síndrome carece de hallazgos patognomónicos y debido a su variabilidad clínica, el médico sustenta el diagnóstico en una combinación de manifestaciones clínicas y radiológicas. Se han desarrollado diferentes criterios de diagnóstico, el más reciente y aceptado es el sistema de Ghent, el cual contempla 4 criterios clínicos y un genético (*Tabla I*). El diagnóstico de un caso índice se realiza al cumplir un criterio mayor en al menos dos sistemas orgánicos con involucro de un tercero; para los familia-

res de un caso confirmado se requiere un criterio mayor e involucro de un segundo sistema.

Pronóstico

En el pasado, las complicaciones cardiovasculares reducían la expectativa de vida en un 30-40%, principalmente por insuficiencia cardíaca, diseción y ruptura aórtica, infarto de miocardio, arritmias ventriculares y endocarditis. Actualmente, la supervivencia ha mejorado y se aproxima al esperado por grupo de edad; debido al desarrollo de técnicas quirúrgicas más efectivas, detección temprana de complicaciones y una mejor terapia médica (incluyendo los β -bloqueadores).

Estudios diagnósticos

Aunque el diagnóstico es esencialmente clínico, algunos estudios de gabinete ayudan al diagnóstico, los principales son la evaluación oftalmológica con lámpara de hendidura, la ecocardiografía, el Holter, la radiología convencional y la RM o TAC. La detección de mutaciones en el gen de la fibrilina contribuye a los criterios diagnósticos, pero su búsqueda no se realiza de manera rutinaria.

Diagnóstico diferencial

La homocistinuria tiene manifestaciones oculares y esqueléticas similares, pero la prueba del nitróprusiato urinario es positiva. En el síndrome de

hipermovilidad articular benigno el cristalino y el corazón son normales. La aracnodactilia congénita contractual comparte las manifestaciones esqueléticas, pero los ojos y la aorta son normales. En el prolapsio de la válvula mitral familiar existe también escoliosis y deformidades torácicas, pero los ojos y la raíz aórtica son normales. En el síndrome de Ehlers-Danlos tipos I, II y III los defectos valvulares pueden estar presentes, pero la laxitud articular es más grave y las proporciones esqueléticas son normales.

Tratamiento

Los pacientes con SM deben ser manejados por un equipo multidisciplinario e incluye revisiones oftalmológicas y ortopédicas anuales; la intervención quirúrgica es necesaria cuando la escoliosis excede de los 45°. El cuidado cardiovascular incluye electrocardiograma y ecocardiograma anual hasta que la raíz aórtica excede los 45 mm, después de esto debe ser más frecuente. El tratamiento con β -bloqueadores se recomienda como profiláctico en cualquier paciente con SM y dilatación de la raíz aórtica, ya que puede disminuir su progresión, especialmente en aquéllos con un diámetro aórtico de menos de 40 mm. Cuando la dilatación aórtica alcanza los 55 mm en adultos o 50 mm en niños se debe realizar cirugía profiláctica con reemplazo de la aorta ascendente y la válvula aórtica.

Referencias

1. MARINI JC: *Heritable connective tissue disorders*. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. Editores. *Rheumatology*. 3rd Ed. Philadelphia, PA, USA. Mosby, 2003: p. 2161-71.
2. DEAN JCS: *Management of Marfan syndrome*. Heart 2002; 88: 97-103.
3. PINEDA C, GURZA A, RODRIGUEZ MA, ET AL: *Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. A clinical-Radiographic Essay*. J Clin Rheumatol 1998; 4: 278-86.
4. GODFREY M: *The Marfan syndrome*. In: Beighton P. Editor. *McKusick's Heritable Disorders of Connective Tissue*. 5th Ed. St. Louis, Missouri, USA. Mosby, 1992: p. 51-135.
5. PINEDA C, ZENTENO M, FERNÁNDEZ-TAPIA S, MARTÍNEZ-LAVÍN M: *Dural ectasia in the Marfan syndrome: Its recognition by conventional radiography*. Arthritis Rheum 1993; 36(Suppl S117).
6. DE PAEPE A, DEVEREUX RB, DIETZ HC, HENNEKAN RCM, PYERITZ RE: *Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome*. Am J Med Genet 1996; 62: 417-26.

