

Síndrome de Marfan: actualización

Vanesa V. Lahman y María Gabriela Obregón

INTRODUCCIÓN

En 1896, un joven pediatra francés llamado Bernard Antoine Marfan, profesor de pediatría de la Universidad de París, publicó un artículo describiendo a una niña de cinco años con los brazos extremadamente largos y lo presentó en un encuentro de la Sociedad Médica de París en el mismo año. Sesenta años más tarde, en 1955, Victor McKusick, médico y genetista del hospital Johns Hopkins de Baltimore (Estados Unidos) describió el síndrome de Marfan completo.

El síndrome de Marfan es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico dominante, que compromete al tejido conectivo en forma sistémica, y con un alto grado de variabilidad clínica. Las manifestaciones típicas son las que involucran los sistemas ocular, esquelético y cardiovascular. Las mutaciones del gen Fibrillin 1 (FBN1) (OMIM *134797), localizado en el cromosoma 15q21.1, pueden generar distintos fenotipos, desde características aisladas, hasta presentaciones neonatales graves y rápidamente progresivas que involucran múltiples órganos y sistemas. Si bien la miopía es la patología ocular más frecuente, la subluxación del cristalino (*ectopia lentis*) está presente en el 60% de los individuos afectados y es la más característica del síndrome de Marfan. De todos modos, los afectados tienen riesgo aumentado de padecer desprendimiento de retina, cataratas y glaucoma. El sistema esquelético se caracteriza por sobrecrecimiento óseo e hiperlaxitud articular. Las extremidades son desproporcionadamente largas con respecto al tamaño del tronco (dolicostenomelia). El crecimiento acelerado de las costillas puede generar *pectus excavatum* o *pectus carinatum*. La escoliosis es común y puede ser desde leve hasta grave y progresiva. El mayor grado de morbilidad y el de mortalidad temprana está dado por la enfermedad cardiovascular. Las manifestaciones incluyen: dilatación de la aorta a nivel de los senos de Valsalva, con predisposición a disección y ruptura, prolapso de válvula mitral con regurgitación o sin ella; prolapso de válvula tricúspide y aumento de la arteria pulmonar proximal. Con un manejo médico apropiado los afectados pueden tener una expectativa de vida normal.¹

GENÉTICA

El síndrome de Marfan se caracteriza por ser una enfermedad de herencia autosómica dominante. Esto implica que

el riesgo de un afectado de tener descendencia afectada es del 50% en cada gestación. En el 75% de los casos los afectados tienen un progenitor afectado y en el 25% son mutaciones *de novo* (mutación nueva, que no es heredada por los progenitores, sino que se presenta solamente en el afectado). Existe gran variabilidad interfamiliar e intrafamiliar.¹ La prevalencia es de 1:5000 a 1:10 000. En nuestro país no hay registros nacionales, pero se considera que hay alrededor de 6000 afectados. No hay predominio étnico o de género.² El gen FBN1 ubicado en 15q21.1 es un gen de gran tamaño (> 600 kb) y la secuencia codificante está altamente fragmentada (65 exones). Su promotor está pobremente caracterizado.¹ El producto de este gen es una proteína llamada fibrilina-1 constituyente de las microfibrillas que componen la matriz extracelular del tejido conectivo. En cultivos de fibroblastos se observa que los afectados tienen, por lo menos, un 50% de ausencia de microfibrillas en relación con los no afectados.³ Se han descrito más de 200 mutaciones para este gen causantes del síndrome de Marfan (OMIM#154700) o de fenotipos relacionados (véase luego). Existe la correlación genotipo-fenotipo en el síndrome de Marfan. Se sabe que los casos más graves como el Marfan neonatal tienen la alteración en una región del centro del gen entre los exones 24 y 32. Como regla general, las mutaciones causadas por pérdida o ganancia de la secuencia codificante central, a través de deleciones, inserciones o errores de *splicing*, están asociados a una expresión más grave de la enfermedad. Las mutaciones generadas por un codón de terminación prematuro, y que da como resultado un transcrito mutante que es rápidamente degradado, pueden estar asociadas a una condición leve en la que se dificulte hallar los criterios diagnósticos.¹

DIAGNÓSTICO

Si bien existe la posibilidad de realizar estudios moleculares para identificar la mutación del gen FBN1, es muy complejo realizarlo por las características del gen previamente descritas, y por la cantidad de mutaciones posibles. Con la búsqueda de mutaciones y la secuenciación se puede llegar a la detección de un 70-93% de los casos. El diagnóstico actualmente se basa en la sumatoria de criterios mayores y menores que se desprenden de la evaluación clínica de los pacientes, y, en algunos casos, está apoyado por la biología molecular.

CRITERIOS MAYORES (≥ 2 CRITERIOS MAYORES HACEN DIAGNÓSTICO)

- Dilatación o disección aórtica a nivel de los senos de Valsalva.
- Cuatro de ocho criterios esqueléticos: *pectus excavatum* o *carinatum* que requieran cirugía, escoliosis $> 20^\circ$ o espondilolistesis, dolicoestenomelia con aracnodactilia, signos del pulgar y de la muñeca, extensión del codo $< 170^\circ$, pie plano, acetábulo anormalmente profundo con signos de erosión acelerada en cualquier grado (por Rx), aumento de la envergadura respecto de la talla.
- Ectasia dural lumbosacra (RNM o TC).
- *Ectopia lentis*.
- Historia familiar de síndrome de Marfan (familiar afectado).

CRITERIOS MENORES (1 CRITERIO MAYOR Y 2 O MÁS CRITERIOS MENORES HACEN DIAGNÓSTICO)

- *Pectus excavatum* de moderada severidad.
- Hiperlaxitud articular.
- Paladar alto con superposición de piezas dentarias.
- Apariencia facial (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisuras palpebrales hacia abajo).
- Neumotórax espontáneo o bullas apicales.
- Prolapso de válvula mitral.
- Dilatación de arteria pulmonar sin causa aparente en menores de 40 años.
- Calcificación del anillo mitral en menores de 40 años.
- Dilatación/disección de la aorta descendente torácico-abdominal en menores de 50 años.
- Córnea chata, aumento de la longitud axial del globo ocular, iris hipoplásico o músculo ciliar hipoplásico.
- Estrías atróficas sin causa aparente.
- Hernia incisional o recurrente.

ENFERMEDADES RELACIONADAS

Los siguientes son otros fenotipos asociados con mutaciones en FBN1:

- Síndrome de prolapso de válvula mitral (con afectación esquelética o sin ella) OMIM #157700.
- Aneurisma aórtico con otras características de síndrome de Marfan.
- Características esqueléticas aisladas que predominan en el síndrome de Marfan.
- *Ectopia lentis* familiar OMIM #129600.
- Síndrome de Shprintzen-Goldberg (se caracteriza por presentar signos clínicos de síndrome de Marfan con craneosinostosis) OMIM #182212.
- Fenotipo MASS (prolapso Mitral, agrandamiento Aórtico no progresivo y hallazgos en piel (Skin) y esqueléticos (Skeletal) OMIM #604308.
- Síndrome de Loeys-Dietz (también llamado Furlong) OMIM #609192.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- Aneurismas o disección de aorta torácica familiar OMIM #607086.
- Síndrome de Ehlers-Danlos OMIM#130050.
- Aracnodactilia contractural congénita (CCA) OMIM #121050.
- Homocistinuria OMIM #236200.
- Síndrome de Stickler OMIM #108300.
- Síndrome de X Frágil OMIM #300624.

EMBARAZO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFAN

Las mujeres afectadas que están embarazadas son de alto riesgo obstétrico. Tienen mayor probabilidad de dilatación o disección aórtica durante la gestación e incluso en el posparto inmediato. Esto es más relevante especialmente en mujeres que comienzan el embarazo con una dimensión aórtica máxima superior a los 4 cm.

CONTROLES MÉDICOS PARA EL SEGUIMIENTO

Hoy sabemos que la interdisciplina es mandatoria y más aún en enfermedades que tienen afectación multiorgánica. Por eso, debemos tener en cuenta que los controles deben ser realizados por médicos especializados que conozcan esta enfermedad. Es ideal contar con un equipo que incluya genetista, psicólogo, ortopedista, oftalmólogo, cardiólogo, cardiocirujano, nutricionista y odontólogo.

Se deberán realizar los siguientes controles:

- Ecocardiograma y control por cardiólogo. La raíz aórtica deberá ser interpretada sobre la base de parámetros tomados según edad y tamaño corporal.
- Rx de manos, pies y columna y control por ortopedista.
- Evaluación oftalmológica para detección de subluxación de cristalino y cataratas, realizado por biomicroscopia (lámpara de hendidura), medición de la presión intraocular por riesgo de glaucoma, evaluar fondo de ojo por riesgo de desprendimiento de retina, detectar vicios de refracción especialmente en niños por el riesgo de ambliopía.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Oculares: muchas veces solo se corrige con lentes. Otras se requiere cirugía. Una lente artificial puede ser implantada luego del crecimiento completo. Una corrección refractiva en niños es mandatoria por el riesgo de ambliopía. Cardiovasculares: la cirugía de aorta está indicada cuando se exceden los 5 cm en adultos y adolescentes, si hay un incremento del diámetro de 1 cm al año, o si hay una regurgitación progresiva. Hay que instaurar una terapéutica más agresiva respecto del tratamiento quirúrgico, cuando se trate de una familia con antecedentes de disección aórtica temprana. Cuando se presenta una insuficiencia cardíaca congestiva refractaria al tratamiento farmacológico, puede ser necesaria una cirugía.

Esqueléticas: puede ser requerida la estabilización de la columna a causa de la escoliosis. Si el *pectus excavatum* es grave necesitará corrección quirúrgica. Por pie plano es frecuente que los pacientes presenten dolores en las piernas y calambres, por lo que estaría indicada la corrección con plantillas. Rara vez está indicada la cirugía. Con respecto al crecimiento acelerado raramente se utiliza el tratamiento hormonal.

Dentales: pueden requerir el uso de expansores de paladar. Otras:

La ectasia dural es generalmente asintomática. No hay terapias eficaces para las que son sintomáticas. Las hernias suelen recurrir luego de la cirugía. Las mallas de soporte minimizan el riesgo. El neumotórax puede ser un problema recurrente. Su manejo requiere tratamiento quirúrgico con remoción de bullas.

PREVENCIÓN

La medicación con betabloqueantes reduce el estrés hemodinámico. El verapamilo es una alternativa si no se pueden usar betabloqueantes (asma bronquial) o no son bien tolerados. La profilaxis para endocarditis está indicada previa a tratamientos dentales.

Se sugiere no realizar deportes competitivos, de contacto, ejercicios isométricos ni actividades que causen lesión o dolor de articulaciones. Evitar fármacos que estimulen el sistema cardiovascular como descongestivos. La cafeína puede agravar la tendencia a las arritmias. Para pacientes con tendencia a neumotórax se prohíbe el uso de instru-

mentos de viento (ventilar contra resistencia) o ventilación con presión positiva.¹

PERSONAJES CÉLEBRES CON SÍNDROME DE MARFAN

El síndrome de Marfan no se diagnosticó hasta el siglo XX, pero especulaciones que surgen sobre figuras históricas revelan que posiblemente Niccolò Paganini, el faraón Akenaton y la reina María de Escocia (María Estuardo) hayan padecido esta enfermedad.^{2,5}

El presidente Abraham Lincoln también tenía un fenotipo de síndrome de Marfan, pero se sugirieron estudios moleculares de su ADN que aún no fueron concluyentes. Probablemente haya sido un síndrome de Stickler o un Marfan-like.⁴ Al actor Vincent Schiavelli se le diagnosticó este síndrome y a muchos otros famosos deportistas y músicos.⁵

CONCLUSIONES

Conocer esta entidad es importante, tanto para los médicos clínicos de adultos y pediatras, como para los especialistas. Siempre se sugiere un abordaje multidisciplinario dada la afectación multiorgánica.

Es relevante tener en cuenta que los criterios clínicos son muy útiles al momento de definir el diagnóstico, pero son edad-dependientes. Esto significa que muchos pacientes en pediatría reúnen algunos criterios, que sin embargo no alcanzan para definir la afectación, y, con el seguimiento longitudinal, se puede definir o descartar la enfermedad, a veces apoyándose en las técnicas de biología molecular.

REFERENCIAS

1. Dietz HC. Marfan syndrome [Internet]. En: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, editors, et al. GeneReviews. Seattle: University of Washington; 1993-2001 April 18. [Actualizado: 2009 Jun 30; citado: 25/08/2009]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=marfan>.
2. Asociación Amar. Síndrome de Marfan [Internet]. [Buenos Aires]: [la Asociación]; 2007. [Citado: 28/08/2009]. Disponible en: <http://www.marfan.org.ar/>.
3. Dietz HC, Pyeritz RE. Marfan syndrome and related disorders. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds., et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease (OMMBID). New York: McGraw-Hill; 2001. Cap. 206.
4. Kroen C. Abraham Lincoln and the 'Lincoln sign'. Cleve Clin J Med. 2007;74(2):108-10.
5. National Marfan Foundation [Internet]. New York ; 2010. [Citado: 28/08/2009]. Disponible en: <http://www.marfan.org/marfan/>.