

## Síndrome de Marfan. Algunos comentarios.

Glicerio Ceballos Puentes. Especialista en Pediatría. Cardio-pediatría. Master en Genética Clínica.  
Cardiocentro William Soler. Apartado 8019. Habana 8. Cuba.  
Email: [cardiped@infomed.sld.cu](mailto:cardiped@infomed.sld.cu)

### Resumen:

Se comenta de forma general algunos aspectos del Síndrome de Marfan para poder llegar a nuevos enfoques actualizados relacionados con los resultados de correlación fenotipo-genotipo en este tipo de desordenes del tejido conectivo

### Objetivos:

Generales: Conocer aspectos generales del Síndrome de Marfan.

Específicos: Profundizar en la comprensión en estos tipos de trastornos.

Conclusiones: El Síndrome de Marfan es una enfermedad sistémica por afectación del tejido conectivo producto de la mutación del gen de la fibrilina 1 (FBN1) integrante de un grupo de anomalías denominadas “fibrilopatías” que con los nuevos adelantos en Genética Molecular permitirán ir descifrando nuestras lagunas actuales para mejor beneficio de nuestros pacientes.

Summary: Was commented some aspects of Marfan syndrome to let arrive to new focus related with results of correlation phenotype-genotype in this type of disorders of connective tissue.

### Objectives:

General: Know general aspects of Marfan syndrome.

Specific: Study in depth in compression in these types of disorders.

Conclusions: Marfan syndrome is a systemic disease by connective tissue affected where a mutation of gene of fibrillin 1 (FBN1) included in a group of anomalies denominated “microfibrillopathies” that new point of view of Molecular Genetic that will permit decode our doubt to benefit in our patients.

Palabras claves: Síndrome de Marfan. Fibrilina

Deseo introducirme a este síndrome comentando que la motivación para realizar esta revisión fue por motivo de haber sido enviado a mi consulta un paciente con sub-luxación de ambos cristalinios al cual hemos seguido desde la edad de 4 años. Cuando escribimos este artículo, tiene 8 años de edad, y el mismo ha mantenido como única alteración la sub-luxación sin ningún fenómeno cardiovascular asociado, entidad muy relacionada con el síndrome.

#### Introducción:

En 1896, el médico parisien AB Marfan, describió por vez primera las anomalías de miembros en una niña de 5 años (1, 2). Boerger (1914) noto que la malformación esquelética descrita por Marfan se acompañaba de alteraciones oculares, en particular la luxación del cristalino. En 1943, Etter, añadió al síndrome las graves malformaciones cardiovasculares a nivel de la aorta. Ya en los años 50, el Grupo de Genética del Hospital John Hopkins, definió la historia de la enfermedad familiar natural y el tipo de herencia (autosómica dominante). Su morbilidad es de 1 en 10,000, sin preferencia de raza o sexo (3, 4). En 1956, McKusik definió como un posible problema metabólico de la entidad dada la participación del ligamento suspensorio del cristalino y la túnica media de la aorta. En 1986 LY Sakai mediante estudios de inmunohistología permitió grandes avances en la fisiología y la pato-fisiología de la fibrilina, elemento del tejido conectivo con compromiso en el síndrome (5). El síndrome se ha considerado como una enfermedad del tejido conectivo con participación del esqueleto, corazón, y ojos. Con patrón de herencia autosómica dominante, pero con un espectro variable de expresión clínica. En los comienzos de la década de los años 90 del siglo pasado se descubrió el primer gen de la fibrilina localizado en el cromosoma 15 (FBN1) (6, 7). El desarrollo vertiginoso de las investigaciones ha podido demostrar un segundo gen relacionado (FNB2) como también considerar un segundo locus relacionado con la entidad a nivel del cromosoma 3.

Han sido descritas más de un centenar de mutaciones del tipo FNB1, lo que ha permitido comprobar un sobre-diagnóstico del síndrome, y considerar dada la alta variabilidad intra-familiar un factor del medio o epigenético que determine la severidad del mismo. En el grupo de las fibrilopatías tipo I, la forma más severa sería la forma neonatal (Ver figura 1). Dentro de este grupo se considera la sub-luxación del cristalino bilateral sin ninguna participación esquelética o cardiovascular. El Síndrome de Goldberg-Shprintzen con craneosinostosis, hábito marfanoide y participación cardiovascular. El Síndrome de Weill-Marchesani con sub-luxación del cristalino bilateral pero con baja talla. Ya en el grupo de fibrilopatías tipo II podemos citar a la aracnodactilia congénita, forma autosómica dominante y otras más. Son muchas las lagunas que aun persisten, pero la reflexión me lleva a imaginar cuantas entidades podrán irse identificando dado todos los elementos que constituyen al tejido conectivo, donde el desarrollo de las técnicas de genética molecular jugarán un papel muy importante como hasta ahora han demostrado (8).

#### Cuadro clínico y patología:

Las anomalías cardíacas mayormente vistas son la insuficiencia valvular y la dilatación aórtica con o sin disección, aunque han sido descritos dos tipos de anomalías cardiovasculares congénitas asociadas, coartación aórtica y defecto septal auricular (9). Las lesiones aórticas tienden a ser predominantes en la vida adulta, aunque de comienzo en la infancia y generalmente progresiva (Ver figura 2) (10, 11).

La llamada "necrosis cística medial" vista a nivel del área afectada en la aorta, muestra una desorganización de la túnica media elástica con fibrosis acelular, además de fragmentación y desorganización de las fibras con abundantes elementos basófilos. Este tipo de lesión no es "específica" al síndrome. Diferentes zonas del corazón tanto valvas (mitral, pulmonar), músculos papilares, miocardio, etc. sufrirán una degeneración fibro-mixomatosa.

En la figura 3 podemos ver algunos aspectos del fenotipo Marfan, apreciando

las alteraciones esqueléticas que lo acompañan, así como, las consecuencias del desplazamiento del cristalino.

Los hallazgos en el niño y adulto joven se corresponderán más en la esfera cardiovascular a anomalías de válvula mitral. La insuficiencia aórtica es más frecuente en la segunda edad, secundaria a los cambios propios del síndrome (dilatación).

No podemos olvidar que sin entrar en detalles, la afectación del tejido conectivo podrá manifestar alteraciones a otros niveles como son: Pulmón (enfisema, neumotórax), piel (hernias), dura madre, etc.

El electrocardiograma puede oscilar de la normalidad a la isquemia miocárdica (12), aunque los hallazgos más usualmente encontrados son aquellos que demuestran los signos de hipertrofia de ventrículo izquierdo y grados variables de bloqueo atrio-ventricular (13, 14).

El ecocardiograma será la piedra angular del diagnóstico y seguimiento de estos pacientes por permitir evaluar la complicación más temida con respecto al compromiso aórtico. Esta herramienta diagnóstica supera la evaluación radiológica tanto para la dilatación aórtica, como para poder determinar la presencia de disección o no (15).

El advenimiento de la resonancia magnética ha superado con creces al estudio radiológico, aunque no así a la ecocardiografía. El estudio hemodinámico es otra herramienta a nuestro haber para evaluar la patología cardiovascular y alteraciones de función.

La evolución natural del síndrome es la progresión de las lesiones cardiovasculares con diferencias de tiempo, la muerte súbita puede ocurrir independiente de la disfunción cardíaca (16). La insuficiencia mitral es la lesión más benigna, aunque la secundaria a ruptura de una cuerda papilar, constituye una emergencia quirúrgica. La endocarditis y las infecciones respiratorias aunque frecuentes, tienen mejor evolución con el arsenal antibiótico de hoy en día.

#### Tratamiento:

El síndrome tendrá un manejo clínico y quirúrgico. Se han preconizado la

utilización de los Beta bloqueadores y los antagonistas del calcio para prevenir o retardar la dilatación aórtica, donde los efectos negativos ionotrópicos y cronotrópicos tendrían su impacto en la presión arterial así como, los antagonistas del calcio tendrían un impacto en la adaptabilidad vascular (17).

El tratamiento quirúrgico precoz de la dilatación aórtica ha sido recomendado para mejorar los altos índices de mortalidad y morbilidad, tomando valores de dilatación por encima de 5,0 cm. o mayores (18).

La profilaxis antibiótica para la endocarditis es recomendada.

Debe considerarse el apoyo emocional de estos pacientes dado la tendencia a la depresión, desesperación, y suicidio que puede verse en los mismos.

No podemos olvidar que los pacientes y familiares deben recibir el asesoramiento dado la naturaleza hereditaria de la misma (autosómica dominante) y el tipo de género de vida que el paciente tendrá y los requerimientos que necesitará.

#### Discusión:

Recordando mis primeros años en Área Clínica, uno de los conceptos iniciales aprendido fue el de "síndrome", conjunto de signos y síntomas, a pesar de los años que han pasado no lo he olvidado aún. El cual no tiene que ser reflejo de una sola entidad ni tiene que ser expresión de un mismo mecanismo de producción.

El síndrome que me ha motivado, siempre a través de mi práctica médica me creó muchas dudas, por haberme encontrado pacientes que sin poder catalogarlos dentro del síndrome, existían elementos comunes al mismo, no podía hacer ninguna afirmación pero siempre me obligaba a la reflexión de que estaba sucediendo.

Robinson y Godfrey con su trabajo de revisión me permitieron ampliar mi visión sobre estas enfermedades sistémicas, con elementos de correlación fenotipo-genotipo, donde ellos dejan bien definido que "las mutaciones de FBN1 han sido encontradas en pacientes que no reúnen criterios de Síndrome de Marfan pero son portadores de trastornos relacionados con el tejido conectivo, como la sub-luxación de cristalino aislada, el aneurisma aórtico

familiar, las anomalías esqueléticas como el Marfan, por lo que el Síndrome de Marfan es considerado dentro del tipo de Fibrilopatías de tipo 1”.

Queda mucho camino por recorrer, pero los resultados que comienzan producto de la “disección” desde la correlación fenotipo-genotipo, permitirá en un futuro cercano nuevas perspectivas para estos pacientes.

#### Conclusiones:

El Síndrome de Marfan es una enfermedad sistémica por afectación del tejido conectivo producto de la mutación del gen de la fibrilina 1 (FBN1) integrante de un grupo de anomalías denominadas “fibrilopatías” que con los nuevos adelantos en Genética Molecular permitirán ir descifrando nuestras lagunas actuales para mejor beneficio de nuestros pacientes.

#### Bibliografía:

1. Colonna P, Baldinelli, Bucari s. Síndrome di Marfan. Cardiopatie Congenite e Sindromi Genetiche. McGraw-Hill libri Italia sri 1995, pag 85-98.
2. Mascia Pierpont ME, Moller James H. Cardiac manifestation of genetic disease. Moss and Adams 5<sup>th</sup> edition Williams & Wilkins p1504-1509.
3. Peters KF, Kong F, Horne R, Francomano CA, Biesecker BB. Living with Marfan syndrome I. Perceptions of the condition. Clin Genet 2001;60:273-282.
4. Peters KF, Horne R, Kong F, Francomano CA, Biesecker BB. Living with Marfan syndrome II. Perceptions of the condition. Clin Genet 2001;60:283-292.
5. Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies. J Med Genet 2000;37:9-25.
6. Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. N Eng J Med 1990;323:935-939.
7. Dietz HC, Cutting GR, Maslen CL et al. Marfan syndrome caused by recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. Nature 1991;352:337-339.
8. Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies. J Med Genet 2000;37:9-25.
9. Pyeritz RE. Heritable disorders of connective tissue. The genetics of cardiovascular disease. Boston: Martinus Nijhoff, 1987:265-303.
10. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusik VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. N Eng J Med 1972;286:804-808.
11. Phornphutkul C, Rosenthal A, Nadas AS. Cardiac manifestations of Marfan syndrome in infancy and childhood. Circulation 1973;47:587-596.
12. Bowers D. Primary abnormalities of mitral valves in Marfan's syndrome: electrocardiographic findings. Br Heart J 1969;31:676-678.
13. Bowers D. The electrocardiogram in Marfan's syndrome. Am J Cardiol 1961;7:661-672.
14. Bowers D. An electrocardiographic pattern associated with mitral valve deformity Marfan's syndrome. Circulation 1961;23:30-33.
15. Come PC, Bulkley BH, McKusick VA, Fortuin NJ. Echocardiographic recognition of silent aortic root dilatation in Marfan's syndrome. Chest 1977;72:789-792.
16. Bain MA, Zumwalt RE, van der bel-Kahn J. Marfan syndrome presenting as aortic rupture in a young athlete: sudden unexpected death? Am J Forensic Med Pathol 1987;8:334-337.
17. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Ehlers Kh, O'Loughlin JE, Davis JG, Devereux RB. Phenotypic features and impact of Beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. Am J Cardiol 1999;83:1364-1368.
18. Pyeritz RE, Gott VL, McDonald GR, et al. Surgical repair of the Marfan aorta: technique, indications and complications. John Hopkins Med J 1982;151:71-81.