



SÍNDROME DE MARFÁN CON MALFORMACIÓN ÓSEA TIPO PECTUS CARINATUM: REPORTE DE UN CASO EN CARTAGENA DE INDIAS. COLOMBIA

MARFAN SYNDROME ASSOCIATED TO PECTUS CARINATUM: A CASE REPORT FROM CARTAGENA DE INDIAS. COLOMBIA

Malambo-García Dacia I.¹
 Mora-García Gustavo J.²
 Pomares-Estrada José C.³
 Gómez-García Cristian (q.e.p.d.)⁴
 Gómez-Camargo Doris E.⁵

Correspondencia: dmalambo@hotmail.com

Recibido para evaluación: marzo – 14 – 2011. Aceptado para publicación: julio – 05 – 2011

RESUMEN

El síndrome de Marfán (MFS) es la enfermedad del tejido conectivo más común de origen genético, con transmisión hereditaria autosómica dominante. La mutación se localiza en el gen FBN1 que codifica para la proteína Fibrilina-1. Las principales manifestaciones son: dilatación de la aorta ascendente, disección aórtica, ectasia dural lumbosacra, *pectus carinatum*, *ectopia lentis*. Se reporta un caso de MFS tipo 1 con importante *pectus carinatum*. En el servicio de genética humana del Laboratorio de Investigaciones de la Universidad de Cartagena se recibió un paciente masculino de 26 años asintomático. Los sonidos Korotkoff estaban ausentes en el brazo derecho. Se encontró dolicoestenomelia, aracnodactilia, *pectus carino-excavatum* y subluxación bilateral del cristalino. Los signos de Gowers y Walker-Murdoch fueron positivos. El MFS se diagnostica según la nosología de Ghent. Las alteraciones musculoesqueléticas y la *ectopia lentis* cumplen dos de los criterios mayores. La historia familiar de aneurisma aórtico y otras manifestaciones clínicas sugieren una aproximación diagnóstica en este paciente. Se requiere asesoría genética para prevenir la morbilidad y la mortalidad prematura en los descendientes. **Rev.cienc.biomed.2011; 2 (2): 305-310**

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Marfan. Aracnodactilia. Tórax en embudo. Aneurisma de la aorta

SUMMARY

Marfan syndrome (MFS) is the most common connective tissue inherited disorder, transmitted as an autosomic dominant character. Mutation is located in FBN1 allele, that encodes to Fibrilin-1. Dilatation of ascending aorta, aortic dissection, lumbosacral dural ectasia, pectus carinatum and ectopia lentis are the major manifestations. A

¹ Bióloga M. Sc. Genética Humana, Profesor Asociado. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Cartagena.

² Estudiante de Pregrado. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

³ Médico. Estudiante Postgrado Anestesiología y Reanimación. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

⁴ Estudiante de Química. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Cartagena.

⁵ Bacterióloga. Ph.D. Biología Molecular. Profesor Titular. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

*MFS type 1 with notorious pectus carinatum is reported. A 26 years old male was received to human genetics service, in absence of acute symptoms. Korotkoff sounds were absented in right arm. Dolichostenomelia, arachnodactyly and pectus carino-excavatum and bilateral lens subluxation were found. Gowers sign and Walker-Murdoch sign were positive. MFS was diagnostic according to Ghent's nosology. Musculoskeletal alterations and lens ectopia full filled two major criteria. Parents' history of aortic aneurysm and clinical manifestation suggest a preventive approach to this patient. Also genetic counseling is required in order to reduce morbidity and premature mortality in offspring. **Rev.cienc.biomed.2011; 2 (2): 305-310***

KEYWORDS

Marfan Syndrome. Arachnodactyly. Funnel chest. Aortic aneurysm.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Marfán (SMF) es el desorden multisistémico heredado más común del tejido conectivo, descrito inicialmente por Bernard-Jean Antoine Marfan en 1896 (1), y se trasmite como un carácter autosómico dominante con alto grado de penetrancia y amplia variabilidad inter e intrafamiliar (2). El defecto es causado por la mutación del gen *FBN1*, ubicado en el brazo largo del cromosoma 15 (15q21.1), que codifica para la proteína fibrilina-1. (3) Esta glicoproteína es el principal componente de las microfibrillas del tejido conectivo y se encuentra ampliamente distribuida en la matriz extracelular de la piel, pulmones, vasos sanguíneos, riñones, cartílago, tendón, músculo y córnea (4, 5, 6). La mutación del gen *TGFBR2* en el cromosoma 3 (3p24.1) que codifica para el receptor II del factor de crecimiento transformante beta y que ha sido asociado con el SMF tipo 2; sin embargo, el hallazgo de esta alteración ha sido raro, y se asocia además a otros síndromes similares al SMF como el de Loey's Dietz. (7)

La incidencia estimada es de 1 por 5.000-10.000 individuos, con una prevalencia de 1 por 14.000 personas (8, 9, 10). El síndrome se expresa en cualquier grupo étnico, no presenta predilección por algún sexo y tampoco describe ningún patrón de distribución geográfica. (10) Debido al incremento de la talla característica del SMF, la incidencia puede estar aumentada en grupos de atletas como jugadores de voleibol o baloncesto (11), sin embargo, este fenómeno no obedece a ningún patrón heredable.

Las características fenotípicas del SMF pueden expresarse a cualquier edad con una

amplia variedad de signos y síntomas (12), no obstante las manifestaciones típicas se tornan más evidentes con el incremento en la edad. (9) Así, como puede suponerse la aproximación diagnóstica al SMF es esencialmente clínica, basándose inicialmente en un minucioso examen clínico y una completa historia familiar, acompañada de ecocardiograma, evaluación oftalmológica y radiográfica. (2, 13, 14) La identificación temprana, aunque difícil por la heterogeneidad de las manifestaciones (15, 16), y el manejo adecuado mejoran el pronóstico y la expectativa de vida de los pacientes con SMF quienes están propensos a complicaciones cardiovasculares que pueden desembocar en muerte súbita. (9, 17)

El objetivo es reportar un paciente con características fenotípicas-hábito de SMF tipo 1. El diagnóstico se realiza según criterios establecidos para SMF publicados por De Paepe et. al. (18), y además se evalúa la historia familiar ampliada en el árbol genealógico. Se ofrece asesoramiento genético para el paciente y su grupo familiar.

CASO CLÍNICO

Se recibe en el Servicio de Genética del Laboratorio de Investigaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena un paciente masculino, de 26 años de edad, mestizo, natural y residente en el distrito de Cartagena de Indias. Acude con impresión diagnóstica previa de Síndrome Marfanoide, de aproximadamente diez años de evolución.

Al momento de la concepción el padre tenía 46 años y la madre 34, ambos físicamente normales. El paciente es producto de una

segunda gestación con parto vaginal, a término, sin complicaciones o alteraciones (Figura N° 1); la madre niega ingesta de mutágenos durante el embarazo. Se interroga sobre eventos-hitos del crecimiento los cuales se refieren como normales con óptimo desarrollo psicomotor.

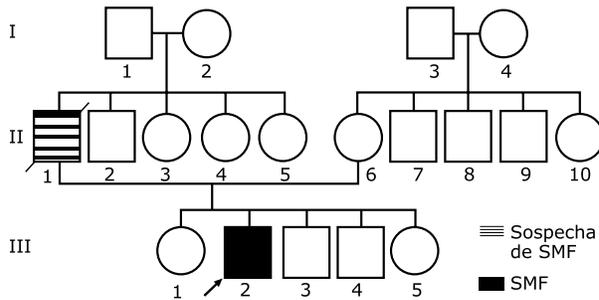


Figura 1. Árbol genealógico de paciente con Síndrome de Marfán (SMF). En los individuos III1 y III2 se refieren antecedentes de miopía. En II1, II10, III1 y el caso III2, se reporta astigmatismo diagnosticado; por el contrario, I1, I2, I3, I4, II6 y II7 refieren antecedentes de hipermetropía. El individuo III1 falleció por disección aórtica con sospecha de SMF. La talla de III1 es superior a la media familiar.

La estatura del padre fue 175 cm, quien falleció a los 56 años por ruptura de aneurisma de aorta, no especificado el segmento; la madre mide 155 cm, no presenta fenotipo marfanoide. De cuatro hermanos, uno de ellos exhibe talla alta, pero se niega a hacerse estudios para SMF.

El paciente refiere antecedentes de episodios bronco-obstructivos a repetición ocasionales hasta los ocho años aproximadamente que remitían espontáneamente sin requerir hospitalización y que mejoraban con el uso de broncodilatadores inhalados tipo $\beta 2$ adrenérgicos.

Fue valorado a los 15 años por el servicio de endocrinología pediátrica al consultar por talla alta para la edad (187 cm), realizándose en ese entonces pruebas de cortisol basal y vespertino (4 pm), niveles séricos de hormona del crecimiento, somatomedina C, perfil tiroideo, testosterona, prueba de estímulo de TSH con TRH; resultando todas estas normales para la edad del paciente en ese momento.

En 1997 se le realizó tamizaje metabólico para detectar errores innatos del metabolismo

el cual se reportó normal. En ese mismo año obtiene diagnóstico ecocardiográfico de prolapso valvular mitral no clásico (sin engrosamiento valvular) de la valva anterior sin insuficiencia valvular; con hipertrofia ventricular leve sin dilatación de grandes vasos (incluye aorta). Desde entonces se controla irregularmente. Fue diagnosticado en 1998, a los 15 años de edad de subluxación de cristalino bilateral.

Al examen físico se inspecciona un individuo asintomático, hemodinámicamente estable aunque con ausencia de tensión arterial (TA) medible en brazo derecho (TA 100/70 mmHg, frecuencia cardíaca 58-98/min), ruidos cardíacos rítmicos, con frecuencia respiratoria 24/min, afebril, peso 81 kg, estatura 192 cm., brazada/envergadura 204,5 cm, segmento superior (occipucio-pubis) 82 cm, segmento inferior (pubis-talón) 110 cm.

Como datos positivos se encontró dolicostenomelia con aracnodactilia (Figura N° 2), paladar ojival, apelonamiento dental, pectus carino-excavatum (Figura N° 3), signo de Gowers positivo, signo de Walker-Murdoch positivo (Figura N° 4), longitud del pie 32 cm cada uno, hipotrofia muscular predominante de interóseos y de regiones tenar e hipotenar, estrías atróficas en ambas regiones deltoideas, muslos y espalda; pupilas isocóricas, subluxación bilateral del cristalino, *Striae atrophicae* y escoliosis de concavidad derecha D3-10.



Figura 2. Aracnodactilia como signo de alargamiento desproporcionado de las extremidades, típica manifestación del Síndrome de Marfán.



Figura 3. Tórax con *Pectus Excavatum*, signo que se incluye dentro de los criterios diagnósticos para Síndrome de Marfán.



Figura 4. Signo de Walker-Murdoch. A la prehensión de la muñeca la superposición de los dedos pulgar y meñique sobrepasa los 2 cm.

Exámenes de laboratorio registrados el día 20-VI-97 dejaron en evidencia: Glicemia ayunas 89 mg/dl; CT 178, HDL: 58, LDL: 100, Tg 102, BUN: 10.5, plaquetas 146000, creatinina 0,6 mg/dl. De la misma forma, paraclínicos reportados en la fecha 01-III-07 revelaron hemoglobina 13.3 g/dl, hemograma con 6300 leucocitos, fórmula diferencial:

granulocitos 63%, monocitos 4%, linfocitos 32%.

DISCUSIÓN

En el presente caso, el abordaje del cuadro clínico ha seguido los criterios de Ghent (18),

tal como es requerido en consenso para el diagnóstico del SMF, los cuales disminuyen los falsos positivos e incrementan la especificidad de los hallazgos físicos. Dentro de los criterios mayores, la ectasia dural es la de mayor prevalencia (91%), seguida por un criterio genético mayor (89%) (18, 19).

Algunas características fenotípicas sobresalientes se muestran como claves diagnósticas en el SMF. Generalmente la aproximación clínica está enfocada en el compromiso músculo-esquelético y las deformidades morfológicas apreciables a la inspección principalmente de pacientes adolescentes o adultos (9, 20). Seguidamente, los defectos oftalmológicos en individuos durante la edad escolar son otro motivo frecuente de consulta a los servicios médicos y alcanzan hasta un 60% de prevalencia entre individuos con SMF. (9, 19, 21)

En este reporte se evidencia la deformidad en *pectus carino-excavatum*, así como la brazada/envergadura notablemente superior a 105 cm., y además los signos de Gowers y Walker-Murdoch; estos hallazgos completan las manifestaciones esqueléticas para definir un criterio mayor en el diagnóstico de SMF. Aunque simultáneamente se ha descrito escoliosis entre D3-10, la ausencia de respaldo imagenológico impide describir correctamente la amplitud del ángulo de la escoliosis, por lo tanto no es posible incluirlo como criterio evidente para SMF en nuestro paciente.

Dentro de las manifestaciones esqueléticas descritas anteriormente, la prevalencia de *pectus carinatum*, brazada/envergadura amplia y signos de muñeca o pulgar positivos alcanza el 65, 29 y 22%, respectivamente. En conjunto, sólo el 37% de todos los pacientes diagnosticados con SMF presentan dos o más malformaciones esqueléticas severas o características, necesarias para establecer el criterio mayor esquelético (19).

Ectopia de las lentes, presente como subluxación bilateral del cristalino en el individuo objeto de este reporte, es otro de los criterios mayores de la nosología de Ghent. El fenómeno se debe al estrechamiento o ausencia de las fibras *zonulares*, defecto que

es progresivo durante la primera y segunda década de la vida, período de tiempo en el que alcanza su grado definitivo de severidad (que varía entre un paciente y otro), por lo que progresiones en etapas más avanzadas de la vida son raras (22). La prevalencia de este defecto y del criterio mayor ocular en SMF oscila entre el 65 y 70%, indicando que no es una manifestación rara (19, 22).

Un criterio mayor cardiovascular no está presente en este caso, no obstante el prolapso mitral no clásico se destaca como un criterio menor, y hace parte de las manifestaciones en pacientes con SMF en un 13% de los casos (9, 19). Igualmente *Striae athrophicae*, otro criterio menor asociado a SMF (Figura N° 5), sin historia de cambios considerables de peso se incluye dentro de los hallazgos del caso.



Figura 5. *Striae athrophicae* sin historia de oscilaciones de peso.

En este caso, la muerte súbita paterna por ruptura de aneurisma aórtico permite presumir una historia familiar positiva de SMF, basados en casos similares en los que se ha

comprobado la existencia de SMF o alguna enfermedad del colágeno post-mortem (9), sin embargo el diagnóstico de SMF paterno carece de la documentación adecuada.

El diagnóstico de una enfermedad genética como esta requiere la atención del servicio de genética clínica. No siendo una patología mortal, el paciente con SMF debe ser orientado en consejería genética con la finalidad de prevenir y estudiar los riesgos a lo que su descendencia estará sometida. Aunque las complicaciones en la edad temprana, conocidas como el SMF Neonatal, han sido raramente reportadas y su incidencia es considerada como baja (23); la gravedad de las manifestaciones clínicas que desembocan generalmente en la muerte fulminante del paciente por insuficiencia cardiaca (23, 24), exhibe la necesidad de incluir a la descendencia de pacientes con SMF en programas de diagnóstico prenatal.

Este diagnóstico es realizado durante el embarazo de parejas con riesgo elevado de concebir descendencia con enfermedades genéticas (25), y debe ser una alternativa para pacientes con SMF que han decidido tener hijos o planean formar una familia, debido a que la probabilidad de transmisión del alelo mutado es al menos del 50% y el nivel de penetrancia es considerablemente alto, tal como se expuso en párrafos anteriores. Sobre esta base, la atención al paciente reportado implica el ofrecimiento de estudios de diagnóstico prenatal en el futuro, esperando disminuir el riesgo de muerte y las complicaciones asociadas a SMF en su descendencia.

CONFLICTOS DE INTERÉS: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN: el caso fue financiado en parte por la Universidad de Cartagena, y con recursos propios de la línea de investigación en Enfermedades Genéticas e Infecciosas del Grupo UNIMOL de la Universidad de Cartagena.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marfan BJ. Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris. 1896; 3(13): 220-26.
2. Ammash NM, Sundt TM, Connolly H. Marfan's Syndrome-Diagnosis and management. Curr Probl Cardiol 2008;33:7-39.
3. Dietz HC, Cutting CR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson G, et. al. Marfan syndrome caused by a recurrent *de novo* missense mutation in the fibrillin gene. Nature. 1991; 352: 337 - 339
4. Summers KM, Bokil NJ, Baisden JM, West MJ, Sweet MJ, Raggatt LJ, Hume DA. Experimental and bioinformatic characterisation of the promoter region of the Marfan syndrome gene, *FBN1*. Genomics 2009; 94 (4): 233-240.
5. Sakai LY, Keene R, Engvall E. Fibrillin, A New 350-kD Glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. The Journal of Cell Biology. 1986; 103: 2499-2509
6. P. A. Abraham Pa, Perejda Aj, Carnes Wh, Uitto J. Marfan Syndrome demonstration of abnormal elastin in aorta. J. Clin. Invest 1982; 70: 1245-1252
7. Boileau C, Jondeau G, Mizuguchi T, Matsumoto N. Molecular genetics of Marfan syndrome. Curr Opin Cardiol 2005; 20:194-200.
8. Ades L. Guidelines for the Diagnosis and management of Marfan syndrome. Heart, Lung and Circulation. 2007;16:28-30
9. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. Lancet. 2005; 366: 1965-1976.
10. McBride AR, Gargan M. Marfan syndrome. Current Orthopaedics. 2006; 20: 418-423.
11. Kinoshita N, Mimura J, Obayashi C, Katsukawa F, Onishi S, Yamazaki H. Aortic root dilatation among young competitive athletes: echocardiographic screening of 1929 athletes between 15 and 34 years of age. American Heart Journal 2000; 139 (4): 723-728.
12. Ryan-Krause P. Identify and Manage Marfan Syndrome in Children. *The Nurse Practitioner*. 2002; 27(10): 26-36.
13. Oliva P, Moreno R, Toledo MI, Montecinos A, Molina J. Síndrome de Marfán. Rev Méd Chile 2006; 134: 1455-1464.
14. De Backer J, Loeys B, De Paepe A. Marfan and Marfan-like syndromes. Artery Research 2009; 3: 9-16.
15. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, et. al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 Proband with Marfan Syndrome or Related Phenotypes and *FBN1* Mutations: An International Study. *The Am. J. Hum. Genet.* 2007; 81:454-466.
16. Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. European Journal of Human Genetics 2007; 15: 724-733.
17. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, et. al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1995. 75: 157-160.
18. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. American journal of medical genetics 1996; 62(4):417-426.
19. Rand-Hendrikse S, Lundby R, Tjeldhorn L, Andersen K, et. al. Prevalence data on all Ghent features in a cross-sectional study of 87 adults with proven Marfan syndrome. European Journal of Human Genetics. 2009. 17: 1222 - 1230.
20. Kula S, Saygılı A, Tunaoglu FS, Olgunturk R. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome associated with pulmonary stenosis. *Acta Pædiatr.* 2004. 93: 570-572.
21. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2008. 22 (1): 165-189.
22. Young TL. Ophthalmic genetics/inherited eye disease. Current opinion in ophthalmology. 2003. 14(5): 296-303.
23. Oliva P, Moreno R, Toledo MI, Montecinos A, Molina J. Síndrome de Marfán. Rev Méd Chile. 2006; 134: 1455-1464.
24. Tsipouras P, Silverman DI. The Genetic Basis Of Aortic Disease Marfan Syndrome and Beyond. *Cardiology Clinics Of North America.* 1999; 17 (4): 683-696.
25. McEwan A. Pre-natal diagnosis of single gene disorders. Current Obstetrics & Gynaecology 2003; 13; 265-272.



GRUPO DE INVESTIGACIÓN: ALTA TENSIÓN

LÍNEAS: Enfermedad Renal Crónica. Enfermedades Infecciosas.
Hipertensión Arterial. Medicina Crítica

Email: jocodada@yahoo.es