

Síndrome de Marfan. Informe de un caso

Claudia Recillas Gispert, Juan Manuel Jiménez

Asociación para evitar la Ceguera en México

Summary

We present a clinical case of a 14 years old boy, who came for consultation due to severe nearsightedness that had been evolving for 6 years. Physical exploration revealed bilateral ectopia lentis, marfanoid aspect, and post-traumatic adherent central leukoma in the left eye, without family antecedents that might explain an autosomal dominant hereditary pattern: hence, it was considered a case of sporadic genetic mutation of the germinal cells. We discuss the corresponding differential diagnosis and treatment possibilities.

Resumen

Se presenta el caso clínico de un varón de 14 años de edad, cuyo motivo de consulta fue la baja agudeza visual de seis años de evolución; a la exploración se le detectó ectopia lentis bilateral, aspecto marfanoide y leucoma central adherente en OI postraumático; sin antecedentes familiares que expliquen un patrón hereditario autosómico dominante, por lo cual se consideró un caso de mutación genética esporádica de células germinales. Se discuten los diagnósticos diferenciales y las posibilidades de tratamiento.

Introducción

El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que afecta en forma generalizada al tejido conectivo con manifestaciones cardiovasculares, esqueléticas y oculares. En el 15% de los casos no se encuentra el antecedente familiar y se consideran secundarios a mutaciones genéticas esporádicas de las células germinales. Por lo general se diagnostica en la infancia o juventud temprana y se asocia a un mal pronóstico. Existe una gran variedad en su expresión clínica y algunos pacientes sólo presentan manifestaciones en uno o dos sistemas¹². La prevalencia de este trastorno se ha estimado entre 1:10000 a 1:50000^{1,3,8,9,17,18,24} y la anomalía bioquímica básica es desconocida, aunque se supone un defecto en la unión colágena. Las alteraciones oculares son: ectopia lentis^{3,4,8,9,18,22,24} entre el 52.9% y el 72.6%

^{4,35}, generalmente bilateral y en dirección superoexterna, ^{8,25}, acompañada de iridodonesis^{22,23} y baja agudeza visual; desprendimientos de retina hasta en un 36.4%³⁵; uveítis; cataratas; glaucoma (15.2%)³⁵; miopía alta; córneas planas; y esclerótica azul⁸. El 90% de los pacientes cursan con anomalías cardiovasculares, como son: dilatación progresiva de la pared vascular con formación de aneurisma disecante en la porción proximal de la aorta ascendente que produce insuficiencia aórtica y ventricular izquierda; prolapso de la válvula mitral, trastornos en el sistema de conducción e incremento en el riesgo de sufrir endocarditis bacteriana^(8,17,20,25). Las características esqueléticas de este padecimiento son el incremento en la longitud de los huesos largos (dolicoestenomelia) y de los dedos (aracnodactilia), pectum carinatum y excavatum, segmento corporal inferior mayor que el superior, longitud branquial mayor que la estatura, paladar alto,

facies alargada^{8,9,18,24}, articulaciones luxables, genurecurvatum, xifoesciosis en el 90% y luxaciones recurrentes de cadera en 45%^{8,15}. Presentan manifestaciones neurológicas por ectasia dural a nivel lumbosacro en un 63%^{23, 27}. Muchos pacientes tienen escaso tejido subcutáneo, hipotonía muscular e incremento en la frecuencia de hernias inguinales y femorales. El diagnóstico diferencial debe realizarse con error innato del metabolismo de la metionina, hemocistinemia tipo I²², síndrome de hiper movilidad marfanóide, aracnodactilia contractural congénita, síndrome de Weill-Marchesani, síndrome de Ehler-Danlos, hiperlisinemia, deficiencia de sulfato oxidasa y prolapso primario de la válvula mitral^{8,10,16,22,25}. La expectativa promedio de vida es de 43 a 46 años de edad con incapacidad física y visual importante³⁵. Tienen un mayor riesgo anestésico por la restricción de la función pulmonar, así como quirúrgico y durante el embarazo, debido a que el tejido conectivo no sostiene adecuadamente las suturas^{8,28,36}. La causa principal de muerte son las complicaciones cardiovasculares. El tratamiento de la ectopia lentis depende de la transparencia y localización del cristalino. Se han informado lensectomías exitosas vías pars plana^{6,29}, facofragmentación con aspiración¹⁵ y zonulisis con Neodymium: YAG láser³¹. Se recomienda el láser de Argón para realizar iridotomías profilácticas para evitar el glaucoma por bloqueo pupilar y para la fotocoagulación preventiva de retina cuando se presenta degeneración periférica, con el fin de disminuir el riesgo de desprendimiento de retina postquirúrgico.

CASO CLINICO

G.V.P., paciente masculino de 14 años de edad, originario y residente del estado de Guerrero, que es traído al Hospital de la A.P.E.C. por disminución de la agudeza visual en ambos ojos.

PADECIMIENTO ACTUAL: Buena visión hasta los 8 años de edad en que sufrió traumatismo directo de origen vegetal en ojo izquierdo con opacificación corneal posterior y disminución importante de la agudeza visual. Aproximadamente en la misma época nota baja de la agudeza visual en forma brusca en ojo derecho. No recibió atención médica. Actualmente presenta, además, lagrimeo y fotofobia.

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES: Se desconocen. Niega antecedentes oculares, cardiovasculares, musculoesqueléticos o de muerte prematura.

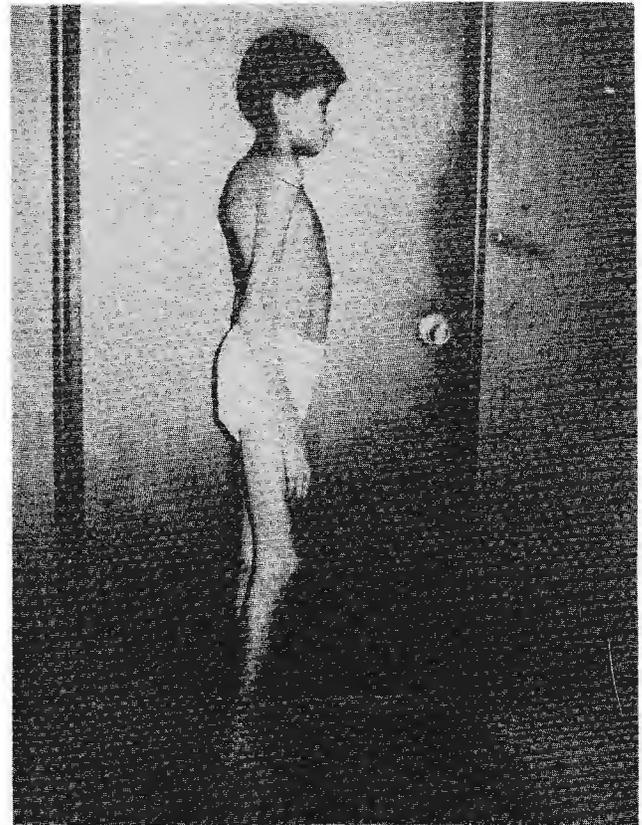


Fig. 1. Xifoesciosis y dolicoestenomielia.

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS: Paludismo a los 10 años de edad, enfermedades exantemáticas comunes de la infancia y gastroenteritis frecuentes.

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS: Producto de gesta II, aparentemente normoevolutivo, de término, nacimiento en medio no hospitalario y rural, lloró y respiró al nacer con desarrollo psicomotor retrasado. Inmunizaciones incompletas, medio socioeconómico bajo.

EXPLORACION FISICA GENERAL: Edad aparente menor a la cronológica, complexión delgada, extremidades largas, dedos largos xifoesciosis, pectum excavatum, palidez de tegumentos. Peso: 32kg (percentila 10), cardiopulmonar sin compromiso (Fig. 1).

EXPLORACION OFTALMOLOGICA: Agudeza visual: OD 3/10 con (.) 5/10; OI cuenta dedos a 1 m con (.) no mejora. Campo visual disminuido, particularmente OI. Ortoposición con movimientos oculares normales en ambos ojos (AO) Reflejos pupilares normales en OD, no valorables en OI. Tensión intraocular: OD 8 mmHg; OI 12 mmHg. Biomicroscopía: Orbita, párpados, vía lagrimal y lágrima normales en AO. Hiperemia conjuntival tarsal +, folículos + y depósitos de pigmento + en conjuntiva bulbar en AO. Sensibilidad



Fig. 2. Facies marfanoide

corneoconjuntival conservada, no tiñen las córneas. Córnea OI con leucoma adherente central sin vascularización, cámara anterior ocupada por sinequia de tejido uveal a endotelio corneal y al ángulo (excepto en el sector nasal), con pupila irregular arrefléctica. Iridodonesis secundaria a luxación de cristalinios en AO (Figs. 2 y 3).

ESTUDIO ECOCARDIOGRAFICO OI: Eje anteroposterior: 27.50 mm; cristalino en vítreo posteroinferior con condensaciones vítreas.

REFRACCION: OD +6.00 -1.25 x 90 3/10; OI +5.00 esf 1/10

EXAMENES DE LABORATORIO: Biometría hemática con eosinofilia de 21%, resto normal. Química sanguínea, pruebas de coagulación y examen general de orina normales. Determinación de homocisteína en orina negativa.

DISCUSION

El motivo de la consulta médica de este paciente fue la baja agudeza visual debida a la ectopia lentis bilateral y



Fig. 3. Luxación del cristalino.

al leucoma adherente post-traumático en OI; es a partir de este síntoma que se detectaron otras manifestaciones sistémicas que integran el síndrome de Marfan (dolicoestenomelia), aracnodactilia, pectum excavatum y xifoescoliosis). No se encontró patología cardiovascular al examen clínico, a pesar de que el 90% de estos enfermos cursan con alteraciones a este nivel^{8,20}, por lo que es necesaria la realización de una ecografía bidimensional para la detección de anomalías clínicas; sin embargo, el síndrome puede tener diversos grados de expresión clínica, afectando unicamente a uno o dos sistemas¹². El hallazgo ocular más común de estos pacientes es la ectopia lentis^{3,4,8,9,18,22,24} la cual se describe en dirección superoexterna^{8,35} sin ser patognomónica; en el paciente se presenta una luxación completa de ambos cristalinios y se alojan en vítreo posteroinferior por lo que es difícil determinar la dirección primaria de luxación. Es muy probable que la luxación de los cristalinios halla ocurrido alrededor de los 8 años coincidiendo con el traumatismo del OI, ya que se refiere una buena agudeza visual previa. Hasta el momento no se han presentado complicaciones de la ectopia lentis como son: cataratas, uveítis y glaucoma³⁵. El paciente presenta un eje anteroposterior aumentado secundario a la miopía y ello explica que la agudeza visual no sea tan pobre a pesar de la luxación. Además de las manifestaciones clásicas, cursa con debilidad muscular y escaso tejido subcutáneo, las cuales se han descrito como asociadas a este complejo sindromático. En este caso en particular es imposible, determinar si estas características son intrínsecas al síndrome, o más bien, son el reflejo de su estado nutricional. Como no se

demuestran antecedentes familiares directos de síndrome de Marfan, que expliquen una herencia autosómica dominante, suponemos que la génesis de esta patología en este individuo es una mutación genética esporádica de las células germinales, descrita como causa hasta en el 15% de los casos¹⁷. El diagnóstico diferencial debe realizarse con: Hemocistinemia tipo I: son pacientes que cursan con subluxaciones de cristalino, aspecto marfanoide, osteoporosis, alteraciones de la coagulación que dan lugar a episodios tromboembólicos y, generalmente, presentan retraso mental²².

El paciente presentó una determinación negativa de homocistina en orina, pruebas de coagulación normales y, a pesar de que existe cierto retraso psicomotor, no se aprecia disminución del intelecto. El síndrome de hiper movilidad marfanoide se caracteriza por hiperextensibilidad articular y cambios de la piel semejantes a los del síndrome de Ehler-Danlos, así como aracnodactilia, deformidad esternal y regurgitación de las válvulas mitral y aórtica¹⁰. La aracnodactilia contractural congénita es una enfermedad autosómica dominante asociada a xifoescoliosis severa, osteoporosis generalizada y aracnodactilia; se diferencia del síndrome de Marfan por la presencia de la contractura de los dedos y anomalías en la forma de las orejas¹⁶. Se ha sugerido que el síndrome de hiper movilidad marfanoide y la aracnodactilia contractural congénita son formas variables del síndrome de Marfan que representan la heterogenicidad genética de esta enfermedad. La luxación del cristalino es característica de otro trastorno genético del tejido conectivo: el síndrome de Weill-Marchesani, sin embargo, las anomalías esqueléticas de esta enfermedad autosómica recesiva son estatura corta y articulaciones rígidas⁸. La ectopia lentis puede presentarse como un padecimiento autosómico dominante sin manifestaciones cardíacas o esqueléticas, en la deficiencia de sulfato oxidasa, hiperlisinemia y síndrome de Ehler-Danlos. Los enfermos con síndrome

de Marfan cursan con incapacidad física severa debido a la xifoescoliosis y a las luxaciones articulares recurrentes, por lo cual es de vital importancia su manejo integral y de rehabilitación. Aún cuando el paciente no presente alteraciones cardiovasculares clínicamente detectables, persiste el riesgo de adquirir endocarditis bacteriana ante cualquier procedimiento dental, genitourinario o invasivo, por lo cual debe instalarse antibioticoterapia profiláctica. El pronóstico de vida de este paciente se puede considerar bueno con base en que aún no presenta alteraciones cardiovasculares, sin embargo, el medio socioeconómico bajo y el aislamiento de toda atención médica es un factor en contra^{7,36}. La lensexomía en este caso no está indicada, ya que el cristalino no interfiere con el eje visual y presenta bandas adherentes vitreoretinianas con cambios pigmentarios periféricos en retina que incrementan el riesgo de producir desprendimiento de retina³⁵. En cambio, requiere de evaluaciones periódicas y valoración de la posibilidad de realizar iridotomía profiláctica con láser de Argón para evitar la aparición de glaucoma secundario³². Es de vital importancia el diagnóstico temprano de este padecimiento, tanto por el tratamiento oportuno de las complicaciones esqueléticas y oculares, la corrección óptica temprana, especialmente en pacientes anisométricos porque éstos desarrollan rápidamente ambliopía; como la aportación de consejo genético oportuno³⁴. Al paciente en cuestión se le diagnosticó, además, conjuntivitis infecciosa que cedió al tratamiento tópico de cloranfenicol en gotas 4 veces al día por 10 días; desnutrición + parasitosis intestinal (lo que explica la eosinofilia) y que disminuyó posteriormente al tratamiento a base de Mebendazole, 100 mg dos veces al día por tres días. Actualmente se encuentra a cargo del Instituto Nacional de Pediatría y en lista de espera en la A.P.E.C. para queratoplastía penetrante en OI. Su rehabilitación visual es con lentes de armazón.

Referencias

1. Briard ML; Chauvet ML; Kaplan J. Marfan disease. *J Genet Hum*; 36:239-45, 1988.
2. Brick M; Schafer TM. Disgenesia mesodermal asociada a síndrome de Marfan y fistulas espontaneas. *Rev Bras Oftalmol*; 41:66-71, 1982.
3. Chan KL, Callahan JA, Seward JB, Tajik Aj Gordon H. Marfan syndrome diagnosed in patients 32 years of age or older. *Mayo Clin Proc*; 62:589-94, 1987.
4. Chavez-Díaz R, Martínez y Martínez R, García Maravilla S, Bracamontes Anzar M, Ruíz Orozco P. Manifestaciones oculares del síndrome de Marfan en el niño y adolescente. *Análisis de 17 pacientes. Rev Med IMSS*; 21:166-70, 1983.
5. Francomano CA, Streeten EA, Meyers EA, Pyeritz RE. *AM J Med Genet*; 29:457-62, 1988.
6. Glinchuck Ial; Kiselev AV. The results of removing a transparent lens in Marfan's syndrome. *Oftalmol Zh*; 3:142-4, 1989.
7. Gross DM, Robinson LK, Smith LT, Glas N, Rosenberg H, Duvic, M Severe perinatal Marfan syndrome. *Pediatrics*; 84:83-89, 1989.
8. Harrison's Principles of Internal Medicine 10th ed. Edit. Mac Graw Hill, USA; 574-6, 1989.
9. Hollister DW et al. *Advances in Human Genetics*, N.Y. Plenum Press, 37, 1989.

C. Recillas y Cols.

10. Ishikawa S, Akaogi E, Sohara Y, Ijima H, Mitsui K, Hori M. Aortic disruption after operation for pectus excavatum in an infant with marfanoid hipermobility syndrome. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*; 37;2016-9, 1989.
11. Kanemaru K, Ohkawa W, Kuboki K, Chida K, Sakai M, Ueda K, Toyokura. The Marfan syndrome with an XYY chromosome pattern. *Jpn J Med*; 27;74-8, 1988.
12. Kavtaradze NP, Natrashvili GD, Kapanadze NB. A case of familial Marfan syndrome without manifested ocular anomalies. *Zh Nevropatol Psikhiatr*; 89;124-9, 1989.
13. Kuhlman JE, Scott WW, Fishman EK, Pyeritz RE, Siegelman SS. Acetabular protrusion in the Marfan syndrome. *Radiology*; 164;415-7, 1987.
14. Latter DA, Ricci MA, Forbes RD, Graham AM. Internal carotid artery aneurysm and Marfan's syndrome. *Can J Surg*; 32;463-6, 1989.
15. Lugo Romero H, Beaujon O, Navarro A. Síndrome de Marfan. *Rev Oftalmol Venez*; 40;414-24; 1982.
16. Martínez y Martínez R, Pérez García G, Arreola Lizarraga R, Ornelas-Arana ML; Congenital contractural arachnoidactyly. Report of two clinical cases. *Bol Med Hosp Infant Mex*; 46;130-2, 1989.
17. Mathieu M, Labeille B, Sevestre H, Krim G, Olewnizak G, Maingourd Y, Piussan C. Marfan disease presenting in neonates with rapid cardiovascular failure. A propos of two cases. *Ann Pediatr (Paris)*; 36;465-8, 1989.
18. MacKusick VA *Heritable Disorders of Connective Tissue* 4th ed.; St. Louis Mosby, 484, 1972.
19. Merza AP, Raiser MW. Biliary tract manifestations of the Marfan syndrome. *Am J Gastroenterol*; 82;779-82, 1987.
20. Modesto C, Cabrera A, Pastor E, Hernández E, Sarrionandia MJ, Zubeldia J, Galdeano JM, Cabrera JA. Cardiovascular pathology in Marfan syndrome. Study of 11 children using two-dimensional echocardiography. *Rev Esp Cardiol*; 42; 318-21, 1989.
21. Montagnani S, Passaretti U, Fusco M. Morphologic and his-enzymatic aspects of palmar aponeurosis in a patient with Marfan syndrome associated with Dupuytren's contracture. *Arch Putti Chir Organi Mov*; 37;355-62, 1989.
22. Nelson's *Tratado de Pediatría*, 9a ed. edit. Interamericana, México, 444, 1830, 1986.
23. Pyeritz RE, Fishman EK, Bernhardt BA, Siegelman SS. Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome. *Am J Hum Genet*; 43;726-32, 1988.
24. Pyeritz RE, MacKusick VA *N Eng J Med*; 300;772. 1979.
25. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-For R, Spitzer RC. Comparason of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Am J Cardiol*; 63; 317-21, 1988.
26. Schollin J, Bjarke B, Gustavson KH. Probable homozygotic form of the Marfan syndrome in a newborn child. *Acta Paediatr Scand*; 77;452-6, 1988.
27. Stern WE. Dural ectasia and the Marfan syndrome. *J Neurosurg*; 69;221-9, 1988.
28. Svensson LG; Crawford ES, Coselli JS, Safi HJ, Hess KR. Impact of cardiovascular operation on survival of the Marfan patient. *Circulation*; 80;1233-42, 1989.
29. Syrdalen P. Pars plana technique for removal of congenital subluxed lense in young patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 65;585-8, 1987.
30. Takebayashi S, Taguchi T, Kawamura K, et al Osmiophilic elastolysis of peripheral organ arteries in patients with Marfan syndrome. *Acta Patol Jpn*; 38;1433-43, 1988.
31. Tchah HW, Larson RS, Nichols BD, Lindstrom RL. Neodymium: YAG laser zonulysis treatment of lens subluxation. *Ophthalmology*; 96;230-4, 1989.
32. Torok L, Szentendrei L, Szili M, Budai S. Progressive cardiomiopathic lentiginosis (Leopard syndrome, Moynahan syndrome). *Orv Hetil*; 130; 1531-2, 1535-6, 1989.
33. Vaughan D. *Oftalmología general*, 4a ed. edit. Manual Moderno, México 266, 1976.
34. Villaroel DF, Bahamondes CM, Cornejo CM, Vargas CP. Iridotomia con laser de Argon (ILA) en ectopia lentis: casos clínicos *Arch Chil Oftalmol*; 44;27-9, 1987.
35. Wakita M, Ryu E, Nakayasu K, Kashima K, Fujiki K, Kato K, Nakajima A, Kabasawa K. Statistical analysis of Marfan syndrome. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*; 93;682-90, 1989.
36. Weels DG, Podolakin W. Anesthesia and Marfan's syndrome: case report. *Can J Anaesth*; 34; P 311-4, 1987.