



Mi Universidad

Síndrome de Marfan

Carlos Eduardo Villatoro Jiménez

Parcial 4

Genética humana

QFB. Hugo Najera Mijangos

Medicina humana

Semestre 3

Comitán de Domínguez, Chiapas, 2 de diciembre del 2024

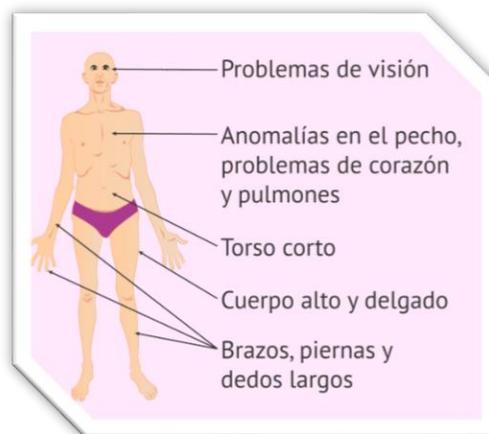
Índice

Introducción	3
Clínica.....	4
Diagnóstico de laboratorio.....	5
Tratamiento.....	5
Cariotipo	6
Artículo.....	7
Bibliografías	13

Introducción

Síndrome de Marfan

El Síndrome de Marfan es un trastorno hereditario del tejido conectivo que afecta de manera sistémica diversos órganos y sistemas del cuerpo, como el esquelético, cardiovascular, ocular y pulmonar. Esta enfermedad se caracteriza por una combinación variable de manifestaciones clínicas que pueden presentarse de forma diversa incluso entre miembros de la misma familia. Se origina a partir de mutaciones en el gen FBN1 (15q21.1), el cual codifica la fibrilina-1, una glicoproteína esencial para la integridad estructural y funcional del tejido conectivo. Estas mutaciones generan una alteración en la formación y ensamblaje de las microfibrillas, lo que impacta negativamente la elasticidad y resistencia del tejido conectivo en todo el organismo. La transmisión de esta enfermedad es autosómica dominante, lo que significa que una sola copia alterada del gen puede ocasionar el desarrollo de la condición. Además, cerca del 25% de los casos son causados por mutaciones de novo, sin antecedentes familiares previos. La prevalencia estimada de este síndrome es de 1 en cada 5,000 a 10,000 individuos, afectando por igual a hombres y mujeres de todas las razas y etnias. Aunque no se dispone de una cura definitiva, el conocimiento acumulado sobre su fisiopatología y presentación clínica ha permitido implementar estrategias de diagnóstico y manejo que mejoran notablemente la calidad y esperanza de vida de las personas afectadas.



El Síndrome de Marfan puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. Algunas de las restricciones físicas derivadas de las deformidades esqueléticas y las complicaciones cardiovasculares pueden limitar la autonomía y la participación en actividades cotidianas. Además, las alteraciones estéticas y funcionales, como las deformidades torácicas y la miopía severa, pueden contribuir a desafíos psicológicos y emocionales. En el ámbito social y profesional, las personas afectadas pueden enfrentarse a barreras relacionadas con las restricciones físicas y la necesidad de adaptaciones en sus entornos laborales y educativos.

Clínica

La clínica del síndrome de Marfan varía de una persona a otra. Algunas personas tienen síntomas leves o pocos, mientras que otras pueden tener problemas más graves. Los signos y los síntomas pueden incluir:

- Brazos, piernas, dedos de manos y pies que son mucho más largos con relación al resto del cuerpo
- Pecho que tiene forma cóncava (como hundido hacia adentro) o que sobresale
- Columna vertebral encorvada
- Pie plano
- Dolor de cabeza
- Ritmo cardíaco que se siente como si se saltara un latido, se agita o late demasiado fuerte o rápido
- Paladar muy arqueado
- Articulaciones flojas
- Cara larga y estrecha
- Dolor lumbar y entumecimiento en las piernas
- Dificultad para respirar debido a cambios en los pulmones o el corazón
- Estrías en la piel
- Cambios en la visión, como vista borrosa o miopía extrema
- Miopía magna: Visión extremadamente corta debido a la elongación axial del globo ocular.
- Protrusión acetabular: Deformidad en la pelvis que puede ocasionar dolor y limitaciones de movimiento.





Diagnóstico de laboratorio

- Análisis de sangre para detectar mutaciones en el gen FBN1
- Estudios Genéticos

La confirmación del diagnóstico es en la identificación de mutaciones en el gen FBN1. Este análisis es altamente específico y puede incluir:

- **Secuenciación del gen FBN1:** Identificación de variantes patogénicas, como mutaciones puntuales, variantes de splicing, duplicaciones o deleciones grandes.
- **Paneles multigénicos:** Utilizados para evaluar genes relacionados con conectivopatías y descartar diagnósticos diferenciales
- **Estudio de mutaciones de novo:** Realizado en pacientes sin antecedentes familiares para identificar mutaciones nuevas.

Tratamiento

Aunque no existe una cura para el síndrome de Marfan, los médicos usan tratamientos para aliviar los síntomas y prevenir problemas o complicaciones adicionales. El tratamiento dependerá del área del cuerpo afectada por el síndrome y puede incluir:

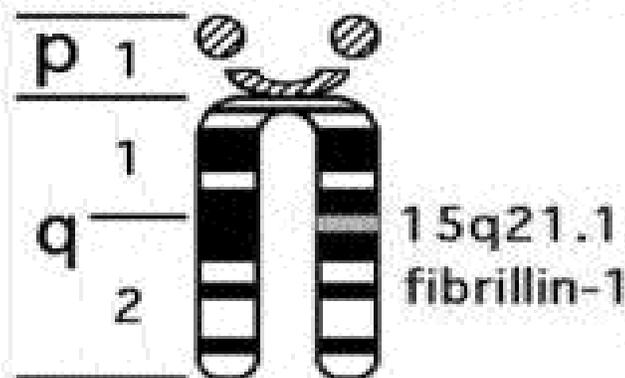
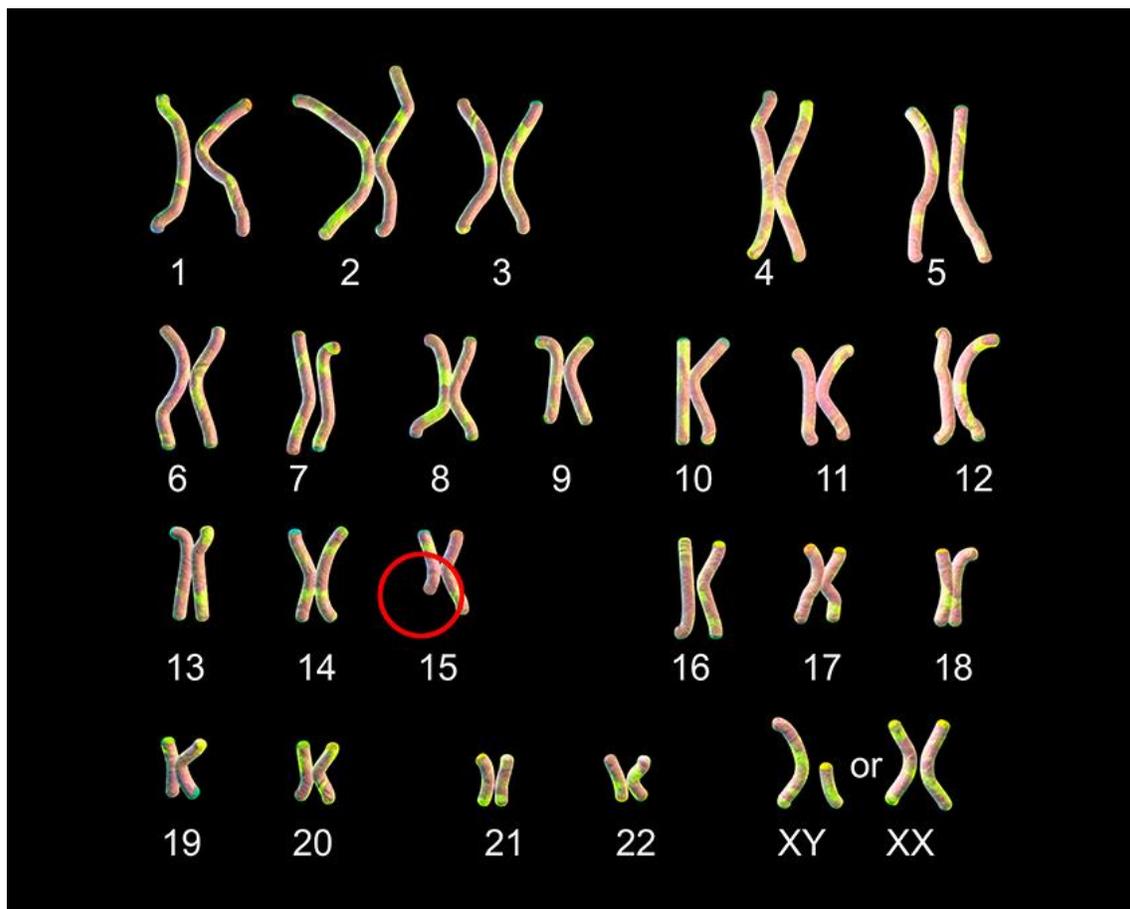
- Medicamentos para ayudar a controlar el dolor y los problemas del corazón,
- Otros tratamientos, como aparatos ortopédicos,
- Cirugía para ayudar a corregir problemas en los huesos o los ojos.

El tratamiento del Síndrome de Marfan, al igual que el diagnóstico requiere un abordaje multidisciplinar que incluye al médico de atención primaria, oftalmólogo, cardiólogo, traumatólogo, cirujano cardiotorácico, radiólogo y genetista.

El principal objetivo del tratamiento va dirigido a limitar la dilatación de la raíz aórtica (betabloqueantes, limitación del deporte). Además, puede realizarse cirugía para las anomalías esqueléticas (estabilización de la columna vertebral en caso de escoliosis o

reparación de deformidades torácicas) y oculares (tratamiento con láser o reemplazo del cristalino dislocado)

Cariotipo



Artículo

Síndrome de Marfan: a propósito de dos casos

El síndrome de Marfan fue informado por primera vez alrededor de unos 100 años atrás por el médico pediatra *Antoine-Bernard de Marfan* en 1896, quien se percató de la asociación de dígitos largos y delgados y otras anomalías esqueléticas en una paciente de 5 años.

En aquel entonces se le nombraba aracnodactilia, por la forma característica de las manos de quienes lo padecían. En 1931 *Henricus Jacobus Marie Weve* demostró que el trastorno era hereditario y fue el primero en usar el término síndrome de Marfan. En 1955 *Víctor McKusick*, médico estadounidense y pionero de la genética médica, describió el síndrome de Marfan en su monografía titulada: Trastornos hereditarios del tejido conectivo. En 1991 se descubrió que el defecto básico en el síndrome se ha atribuido a un gen fibrilina-1 alterado (FBN1) en el cromosoma 15q21.1, constituyendo la fibrilina, una proteína esencial para la formación de fibras elásticas del tejido conectivo.

Este padecimiento aparece descrito dentro de algunos síndromes con talla alta disarmónica, por la presencia de signos dismórficos o de asimetrías entre los segmentos corporales asociados a macrosomía. De estos se hace el diagnóstico diferencial pues, pueden manifestarse con macrosomía al nacer, dentro de estos los hiperinsulinismos (ya sean persistentes o los transitorios de los hijos de madre diabética), el síndrome de Becwith-Wiedemann (por mutación que conlleva hiperexpresión del factor decrecimiento análogo a la insulina (IGF) o el síndrome de Sotos (macrosomía asociada a gigantismo cerebral) ya que ellos cuyo hipercrecimiento aparece ya a partir de los 2-3 años de edad, como el síndrome de Marfan, el de Klinefelter (47XXY), el de la superhembra (47,XXX), la polisomía 47XYY, entre otros.

Algunos estudios señalan que este síndrome es un trastorno genético autosómico dominante y que basta heredar una sola copia del gen con la mutación para que el síndrome se manifieste. Sin embargo, existe la posibilidad de padecer del síndrome por una mutación espontánea (caso novo), como sucede en el 25 % de los casos estudiados. Se ha demostrado que este gen tiene una amplia variabilidad genética, se han registrado 1847 mutaciones tanto benignas como patológicas y 1096 variantes proteicas hasta el momento; han sido algunas de ellas únicas por grupo familiar.

Su prevalencia es de 1 en 5 000- 10 000 recién nacidos, afecta por igual a ambos sexos. Se trata de una enfermedad multisistémica, cuyas principales manifestaciones clínicas ocurren a nivel esquelético, ocular y cardíaco. Habitualmente, la afectación esquelética es el primer signo de la enfermedad y puede incluir una dolicoostenomelia (longitud excesiva de las extremidades), talla grande, aracnodactilia, hipermovilidad articular, escoliosis, protrusión del acetábulo, deformidad torácica con pectuscarinatum o excavatum, dolicocefalia, hiperlaxitud articular o hipoplasia malar. La afectación oftalmológica lleva a una ectopia o luxación del cristalino y/o una miopía axial. Asimismo, pueden presentarse signos cutáneos (estrías atróficas), riesgo de neumotórax y ectasia dural. Para el diagnóstico de síndrome de Marfan en pacientes sin antecedentes familiares de enfermedad deben estar involucrados dos órganos/sistemas que reúnan criterios mayores y al menos la afectación de un tercer órgano/sistema. En pacientes con historia familiar de

síndrome de Marfan solo se requiere un criterio mayor, con datos que sugieran afectación de un segundo sistema.

La alteración cardiovascular constituye la de mayor causa de morbimortalidad de esta patología, y se presenta en el 25 % de los pacientes durante la edad pediátrica, e incluye dilatación de la raíz aórtica con riesgo de disección aórtica, poco frecuente en la infancia, pero de gran importancia en la adolescencia. Otras alteraciones son: el prolapso de válvula mitral y las arritmias. Estas alteraciones en el síndrome de Marfan predisponen a muerte súbita por alteraciones estructurales y funcionales. En el caso del prolapso de válvula mitral, es clásica su aparición en pacientes con síndrome de Marfan, aunque también está asociada a otros trastornos del tejido conectivo, como la osteogénesis imperfecta, síndrome de Ehler-Danlos y pseudoxantomaelasticum.

Su diagnóstico no siempre es simple, sobre todo en niños y adolescentes. Han sido definidos varios criterios de diagnóstico: Berlín (1986), Ghent (1996) y Ghent revisados (2010) con el objetivo de facilitar el diagnóstico clínico. En 2010, tras la revisión de los criterios de Ghent se dio mayor énfasis a las alteraciones cardíacas (dilatación/disección de la raíz aórtica), ocular (*ectopia lentis*) y el estudio molecular. Propuestas para agilizar y facilitar el diagnóstico clínico, así como, mejorar el diagnóstico diferencial con otras entidades relacionadas con el síndrome de Marfan

El estudio de familiares es crucial tanto para el diagnóstico precoz como para el asesoramiento genético, por lo que deben atenderles equipos multidisciplinarios específicos. El trabajo coordinado con genetistas y cardiólogos, así como oftalmólogos, traumatólogos y rehabilitadores, es esencial para una atención integral a estas familias.

La expectativa de vida en el síndrome de Marfan, condicionada fundamentalmente por el pronóstico cardiovascular, ha pasado de los 45 años en 1972, a los 72 años en 1995. Considerando que, a medida que pasa el tiempo, ha aumentado la expectativa de vida para estos pacientes, es posible inferir que se puede alcanzar también un mejoramiento de sus condiciones. Para ello, se hace necesario indagar acerca de la prescripción del ejercicio en pacientes con este síndrome, teniendo en cuenta las implicaciones, principalmente cardiopulmonares y osteomusculares, que ellos presentan, con el fin de identificar cómo puede mejorarse su condición y lo que contribuirá a que haya un adecuado abordaje fisioterapéutico.

El manejo y seguimiento se realiza por un equipo multidisciplinario. En la prevención primaria se debe realizar consejo genético y se considera la planificación familiar. Para la prevención de complicaciones: el genetista debe realizar un seguimiento por larga data, mientras que, el pediatra analizará continuamente los criterios de desarrollo y crecimiento, se debe tener en cuenta la educación en la actividad física de acuerdo al grado de compromiso cardíaco. Se debe realizar valoración anual en el campo ortopédico, oftalmológico y sobre todo cardiovascular para detectar a tiempo nuevas lesiones. La frecuencia de esta última depende del grado de las lesiones. Se debe considerar además el apoyo psicológico para el niño y su familia, la educación en síntomas de pesquiza de complicaciones como neumotórax, disección aórtica y el tratamiento de complicaciones cardiovasculares.

Presentación de casos

Caso 1

Se presenta el caso de un paciente de 17 años de edad, de color de piel blanca, sexo masculino, hijo de padres no consanguíneos, producto de un embarazo que cursó con infección vaginal (moniliasis) en los 3 trimestres por lo que llevó tratamiento. La madre debutó con enfermedad hipertensiva del embarazo en el último trimestre, por lo que tuvo tratamiento con metildopa. El parto fue distócico, por cesárea a las 41,6 semanas por macrosomía fetal, el peso al nacer fue de 5120gr.

El niño tenía alta talla desde la primera infancia. El paciente tuvo tratamiento rehabilitador por deformidad torácica (*pectum excavatum*) y *genus varus*). Ingresó a los 13 años por presentar episodios de lipotimias dado por debilidad muscular, fatiga, sin pérdida de conciencia. El paciente con antecedentes patológicos familiares de padre y abuelo paterno fallecidos en edades tempranas debido a miocardiopatía dilatada más cardioesclerosis. Ambos con fenotipo de un síndrome de Marfan y con antecedentes patológicos personales de deformidad torácica (*pectum excavatum* y *genus varus*) en la primera infancia.

Durante el ingreso se realizaron los siguientes estudios:

Electroencefalograma (EEG) y tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo que se mostraron normales. Se evaluó y se le dio seguimiento por neurología por este cuadro. Se valoró el caso con cardiología y se le realizó ecocardiograma y se constató un prolapso de la válvula mitral, sin otras alteraciones cardiovasculares en ese momento.

Hormona folículo estimulante: (FSH): 1,23 mul/IT3 libre 7,40pmol/l.

Hormona luteinizante: (LH): 4,14 mul/IT4 libre 15,42 pmol/l.

Testosterona: 6,58ng/ml.

Survey óseo: sin condrosis persistente de vértebras sacras. Mentón prominente.

Silla turca abalonada con aumento de sus diámetros. Sin otras alteraciones.

Sin lesiones pleuropulmonares y con una cardiomegalia ligera.

Cariotipo: 46xy (12 metafase), masculino cromosómicamente normal.

Ambas rodillas sin alteraciones óseas. Cartílagos de crecimiento pequeños.

Durante el seguimiento por neurología, se indicó posteriormente resonancia magnética (RMN) con diagnóstico por este estudio de un aracnoidocele grado III, se valoró por neurocirugía y se inició tratamiento con acetazolamida de 1 tableta cada 12 horas, prednisona (5mg) 1 tableta cada 12 horas.

Durante su evolución y seguimiento por cardiología fue llamativa la dilatación de la aorta ascendente en los últimos 3 años por lo que se evaluó en el Cardiocentro William Soler y se indicó tratamiento con losartán (50mg) ½ tableta cada 8h. Dado la progresión del cuadro fue intervenido quirúrgicamente, en diciembre del 2018.

Datos positivos al examen físico:

Piel de la espalda con presencia de estrías y hemangioma.

Paladar ojival.

Sistema osteomioarticular:

Dolicostenomelia (extremidades alongadas en relación a las dimensiones del tronco).

Signo de la muñeca positivo (signo de Walker Murdoch: positivo) y signo del pulgar positivo (signo de Gowers: positivo).

Deformidad torácica (*pectum excavatum* ligero).

Laxitud articular.

Pie plano unilateral.

Examen oftalmológico con trastornos de refracción.

Tratamiento actual:

El paciente toma losartán (50mg) ½ tableta cada 8 horas para las alteraciones cardiovasculares. Tiene restricción para realizar ejercicios físicos y se le recomendó evitar la fatiga. Se mantiene con seguimiento multidisciplinario con las especialidades de neurología, neurocirugía, cardiología, endocrinología, fisioterapia, oftalmología, ortopedia y genética clínica.

La impresión diagnóstica manifestó síndrome de Marfan, aracnoidocele grado III, prolapso de válvula mitral y dilatación de la aorta ascendente corregida. Se mantiene con seguimiento semestral con valoración.

Caso 2:

Se presenta el caso de un paciente de 15 años de edad, de color de piel blanca, de sexo masculino, hijo de padres no consanguíneos, de procedencia urbana, producto de un embarazo que cursó sin alteraciones y parto a las 41,2 semanas, eutócico, con peso al nacer de 4 040grs y Apgar adecuado. A los 6 años comenzó a presentar dolores óseos y alteraciones músculo- esqueléticas por lo cual fue evaluado en consulta de ortopedia de su área de salud, llevó seguimiento por 2 años en consulta, posterior a lo cual la madre decidió llevarlo al Hospital Frank País, donde fue evaluado por un equipo multidisciplinario que indicó la posibilidad de corrección quirúrgica de deformidades esqueléticas en miembros

inferiores y seguimiento por alteraciones en columna vertebral. Además, llevaba seguimiento por nutrición por bajo peso, consulta que abandonó a los 9 años de edad. A los 13 años regresó a consulta de nutrición nuevamente y se constató una alta talla para la edad y se solicitó interconsulta con genética clínica. Refirió el paciente en esa ocasión que venía presentando desde los 10 años de edad dolor abdominal en epigastrio que era mantenido y se acompañaba de fatigas referidas. Se solicitó interconsulta con gastroenterología.

Antecedentes patológicos personales de deformidades esqueléticas en miembros inferiores y escoliosis. Antecedentes patológicos familiares tío paterno y primo hermano con características fenotípicas de síndrome de Marfan.

Se realizan estudios de:

Genética clínica: la evaluación clínica corresponde a un síndrome de Marfan.

Cariotipo: 46xy (14 metafases), masculino cromosómicamente normal.

Se le realizó:

Glutamato Piruvato Transaminasa: 17,9 u/l.

Glutamato-Oxalacetato Transaminasa: 9,6 u/l.

Gamma Glutamil Transferasa: 15,2 u/l.

Bilirrubina T: 90

D: 6,8

I: 83,2

El ultrasonido (UTS) abdominal mostró hígado que sobre pasaba los 2 cm. el reborde costal derecho, con ecopatrón homogéneo. Vesícula, páncreas, vías biliares y bazo normales. Riñón derecho: medía 102x34 mm, con parénquima de 9,5 mm. Sin litiasis ni hidronefrosis. Riñón izquierdo medía 95 x 40 mm, con parénquima de 9 mm, se observó una discreta dilatación calicial del 1/3 superior del uréter (10 mm). Vejiga insuficiente.

En su evolución posterior ha presentado ictericia ligera relacionada con estrés que desaparece en un corto periodo de tiempo.

Estudios realizados:

Rayos x (Rx) de tórax: No se mostraban lesiones pleuropulmonares. Área cardiaca normal.

La tomografía axial computarizada (TAC) cráneo era normal.

Hormona Folículo Estimulante (FSH): 1,23 mul/IT3 libre 7,40pmol/l.

Hormona Luteinizante (LH): 3,84mul/IT4 libre 13,22pmol/l.

Se le realizó ecocardiograma a los 13 años que mostró el corazón estructuralmente sano.

A los 15 años de edad aparece un segundo ruido desdoblado constante en foco aórtico, se evaluó con ecocardiograma nuevamente donde se informó una insuficiencia aórtica ligera, se reevaluó en el Cardiocentro William Soler. Actualmente el paciente continúa con seguimiento semestral, además lleva seguimiento por desnutrición proteico-energética.

Datos positivos al examen físico:

Mucosas coloreadas.

Piel de la espalda: hubo presencia de estrías.

Peso: 55 Kg. Talla: 188 cm. Índice de masa corporal (IMC)/E 15,7, por debajo del 3er percentil.

Sistema osteomioarticular:

Mostró dolicoostenomelia (extremidades elongadas en relación a las dimensiones del tronco).

Signo de la muñeca positivo (signo de Walker Murdoch positivo) y signo del pulgar positivo (signo de Gowers positivo).

Deformidad torácica (*pectum excavatum* ligero).

Asimetría de los pectorales

Hiperlaxitud articular

Pie plano bilateral.

Examen oftalmológico con trastornos de refracción.

Tratamiento actual:

El paciente toma losartán (50mg) ½ tableta c/ 8h para las alteraciones cardiovasculares. Se mantiene con restricción del ejercicio físico, debe evitar la fatiga. Sigue con vitaminoterapia, dieta hiperproteica, normograsa e hiposódica y con seguimiento multidisciplinario con las especialidades de: cardiología, endocrinología, gastroenterología, fisioterapia, ortopedia, nutrición, oftalmología, urología y genética clínica.

La impresión diagnóstica mostró un síndrome de Marfan, enfermedad de Gilbert, pielectasia izquierda e insuficiencia aórtica ligera.

Bibliografías

- 1- Milla, C. (s/f). SÍNDROME DE MARFAN. Obtenido de <https://www.seqc.es/download/tema/49/9424/1889836700/1233161/cms/2022-2023-ch-tema-8.pdf/>
- 2- P. A. (s/f). El síndrome de Marfan de la discapacidad en su trabajo de evaluación y acompañamiento de personas que padecen estas enfermedades raras. Obtenido de https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Han/Int/es/Marfan_Es_es_HAN_ORPHA109.pdf
- 3- Health Topics. (s. f.). Síndrome de Marfan, puntos importantes sobre el síndrome de Marfan obtenido de https://www.niams.nih.gov/es/print/view/pdf/advanced_reading_pdf_/easy?view_args%5B0%5D=2424
- 4- Geroy, E., Quiñones, M., & Hernández, A. (2020). Síndrome de Marfan: a propósito de dos casos. *Finlay*, 10(1), 62–72. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24342020000100062&script=sci_arttext