

SINDROME DE MARFAN. Informe de dos casos.

Por

MIGUEL GUZMÁN URREGO *

y

HERNANDO ROCHA-POSADA **

Con el nombre de Síndrome de Marfan se conoce una rara entidad heredo-familiar, descrita por primera vez en Francia por Antoine Marfan ⁹, ¹⁰, ¹⁷ en una niña de 5 años y medio, la cual padecía múltiples alteraciones músculo-esqueléticas ¹⁸. A tal entidad le dio el nombre de *Dolicoestemelia* ¹⁵. A partir de entonces otros casos fueron descritos, señalándose como elementos clásicos del síndrome la aracnodactilia y las anomalías cardíacas y oculares ¹⁸.

Desde la comunicación de Marfan cerca de 300 casos han aparecido en la literatura mundial ⁹, ¹⁰, ¹⁵, de los cuales sólo un reducido número presenta la clásica tríada signológica. El gran polimorfismo del cuadro clínico hace que tales pacientes sean clasificados dentro de muy variadas enfermedades de acuerdo al predominio de uno cualquiera de los signos clínicos; así, cuando las manifestaciones predominantes son esqueléticas, fácilmente se descuidan los aspectos cardíacos, renales, oculares, mentales, etc., cuya ex-

presión clínica puede ser mínima. Si el examinador es un cardiólogo o un oftalmólogo, cada uno enfocará su atención al aspecto cardiovascular u ocular, respectivamente, descuidando los demás; por tales razones este síndrome no es diagnosticado como tal, y el paciente pasa de un especialista a otro sin que se logren considerar todos los aspectos que conducen al diagnóstico correcto. Es de anotar que éste se complica aún más en las llamadas "formas frustras" de la enfermedad, las cuales presentan alteraciones mínimas ⁹, ¹⁸. Puede decirse que estos pacientes se hallan en el límite de la normalidad.

CUADRO CLINICO

Es de un gran polimorfismo y ello es debido a que están englobados simultáneamente varios órganos y sistemas:

Alteraciones esqueléticas.—Es raro que falten manifestaciones de este tipo. La más frecuentemente hallada es la anormal longitud y extrema delgadez, tanto de los miembros ¹, ⁶, ⁷ como de los dedos de los pies y de las manos, lo cual hace que estas últimas se asemejen a "patas de araña"; por tal hecho Achard ² en 1902 denominó al

* Instructor de Microbiología, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, Bogotá.

** Instructor de Medicina Interna. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional. Bogotá.

síndrome aracnodactilia. Dicha manifestación, aunque muy constante ¹⁰, ¹², ¹³, ²⁰, no es siempre un signo marcado en estos pacientes. Por tal razón Gleditsch ⁹ sugiere que el nombre de síndrome de Marfan deba retenerse. Conjuntamente con la aracnodactilia existe un marcado alargamiento de los dedos ¹³, los metacarpianos son de longitud normal pero muy frágiles ¹, ¹⁸; existe una mayor distancia entre el pubis y el talón que entre el pubis y el vértex ¹⁸, ²⁰. Las articulaciones, debido a la anormal flaccidez de los ligamentos ¹, ¹⁸, presentan movimientos muy exagerados; la rótula se halla en una posición muy elevada por la gran longitud del tendón rotuliano ¹⁸, ²⁰, ²⁴, lo que puede conducir a "genu recurvatum, genu valgum" y dislocaciones de la rótula.

Pueden encontrarse igualmente pie plano, dedos en martillo, sindactilia y proyección posterior del calcáneo ¹⁸. En la columna vertebral existe con frecuencia cifoescoliosis ⁷, ¹⁸, ²⁰, rotación de la misma, distrofia osteocondral, espondilolistesis lumbar, espina bífida, distorsión de la pelvis y esclerosis sacro-iliaca. La cifoescoliosis es debida en parte a la debilidad ligamentaria y en parte al continuo *stress* mecánico; según Sorby (citado ⁸) las lesiones en la columna están presentes en el 59% de los casos. La caja torácica puede presentar anomalías tales como pecho infundibuliforme ¹, en quilla de barco, escápula alada ¹⁸, ²⁰ y hombros estrechos. Las anomalías craneales consisten en dolicocefalia ⁷, ¹², ¹⁸, ²⁰, prognatismo ¹³, ¹⁸, paladar ojival ¹², ¹³, ¹⁸, ²⁰, eminencia supraorbitaria acentuada, y deformidad de la silla turca ²⁰.

Alteraciones musculares.—Hay hipotonía generalizada ⁶, ¹³ y atrofia muscular ¹, ⁶, ⁷, ¹³, ¹⁸. La fuerza se halla conservada; Sorby (citado ⁸) habla de tejido muscular muy escaso en el 70% de los casos.

Aspecto del paciente.—Las anteriores anomalías, aunque no están todas simultáneamente presentes, confieren al paciente un aspecto característico que sugiere el diagnóstico ¹³; la expresión es melancólica, las orejas se hallan mal implantadas y son deformes por el exagerado alargamiento del pabellón ¹⁸, ²⁰, presentando algunos casos pterigion-colli ²⁴. Como la apariencia externa no es estrictamente anormal en todos los casos, la sospecha diagnóstica debe ser confirmada por cuidadosas medidas esqueléticas e investigación familiar rigurosa ²⁰.

Aparato cardiovascular.—En este aparato pueden encontrarse múltiples alteraciones ¹, ⁶, ⁷, ⁹, ¹⁰, ¹², ¹⁵, ¹⁶, ¹⁸, ²⁰, ²⁴, que junto con las oculares y esqueléticas son muy constantes. Para Gleditsch ⁹ se hallan en el 50% de los casos y para Jain ¹⁰ en el 30-60%. Entre esas alteraciones se destacan: defectos septales, siendo el foramen oval el más frecuente. Salle ²¹ llamó la atención en 1912 de la ocurrencia de este síndrome con lesiones congénitas del corazón, pero fue Lloyd (citado ¹⁵) el primero en describirlas, haciendo hincapié sobre la ocurrencia de la tetralogía de Fallot asociada a este síndrome. Sorby (citado ⁶) sostiene que este tipo de lesiones está presente en el 36% de los casos.

Existen también anomalías valvulares en las arterias aorta y pulmonar, alteraciones del ritmo, bloqueos de rama, dextroversión, hipertrofia cardíaca, isquemia del miocardio con crisis anginosas y raras veces miocarditis. De todas ellas predominan las localizadas sobre la aorta, la cual puede presentar dilatación de su anillo, de su porción ascendente (sitio de continuo *stress* mecánico), aneurisma disecante, coartación y ductus arterioso (McKusichs, citado ¹⁸, ²⁴). La formación del aneurisma se debe a una necrosis quística ¹⁸ (quistes muy ricos en mucoproteínas) asociada a una degeneración

del tejido elástico y muscular de la capa media. El defecto es congénito, aunque el aneurisma puede aparecer durante el desarrollo del individuo; es posible que la medionecrosis sea genéticamente determinada, aunque también es posible que sea adquirida puesto que ha sido reproducida conjuntamente con otras alteraciones del síndrome en ratas a las cuales se les ha administrado experimentalmente dietas ricas en "semillas de guisantes" (*Lathyrus oraratus*)^{9, 24}.

Es de anotar que los tendones, vasos periféricos, cápsulas articulares, ligamentos y periostio no muestran cambios similares a los hallados en la aorta. Se desconoce sobre qué elemento del tejido conectivo se inicia el defecto, pero se supone que comienza en las fibras elásticas, luego se afecta el tejido muscular y posteriormente sobreviene la dilatación; esta lesión de medionecrosis no es específica del síndrome y fue descrita inicial e independientemente de él por Erdheim, quien pensó sería debida a infecciones, intoxicaciones, factores dietéticos. De todas maneras, concluye este autor, la etiología de la medionecrosis continúa siendo incierta.

En la arteria pulmonar también suelen observarse alteraciones tales como dilatación, aneurisma disecante, anomalías valvulares, estenosis y alteraciones microscópicas similares a las que se presentan en la aorta²⁴.

Entre los trastornos del ritmo^{10, 20, 24} se encuentran fibrilación auricular y taquicardia paroxística. El bloqueo de rama y el bloqueo parcial aurículo-ventricular son los trastornos de la conducción más comunes.

Debido a esta variada gama de alteraciones los pacientes pueden padecer cuadros de insuficiencia cardíaca y aórtica y aun muerte súbita por ruptura aneurismática⁸. Rados (citado²⁰) afirma que las manifestaciones cardíacas sólo son superadas por las ocu-

lares y les asigna un 30 a 70% de frecuencia.

Alteraciones oculares.—Las alteraciones oculares constituyen otro de los elementos constantes del síndrome y su hallazgo es de gran valor para el diagnóstico. Según Consul⁶ las anomalías oculares ocurren en el 50% de los casos, correspondiendo la mitad de ellas a la luxación de las lentes; Dhir⁷ les asigna un 40 a 80%, y Tobin²³ un 70 a 75%. Además de la luxación del cristalino^{1, 3, 13, 20, 24} pueden encontrarse opacidad y coloboma del mismo, coloboma del párpado y del iris, esferofaquia¹³, megalocórnea, microcórnea, queratocono, miopía^{7, 23}, estrabismo severo^{7, 23, 24}, cámara anterior muy profunda⁶, desprendimiento de retina¹, nistagmus^{7, 23, 24}, esclerótica azul²⁴, catarata, pupila de escasa reacción a la atropina^{23, 24}, y, finalmente, glaucoma agudo secundario a la luxación de las lentes¹⁵. En algunos casos los trastornos oculares pueden estar ausentes, resaltando entonces las manifestaciones cardíacas u óseas^{10, 20}.

Aparato urogenital.—Las alteraciones en este aparato han sido poco investigadas. Fueron Booth, Langhridge y Turner^{13, 15, 20} quienes describieron las lesiones urogenitales congénitas asociadas con este síndrome. Según los mencionados autores, pueden hallarse riñón poliquístico, hidrouréter e hidronefrosis unilateral, ectopía renal, pelvis renales dobles, estenosis ureteral y agenesia renal. Estas lesiones pueden llevar a la insuficiencia renal, hipertensión arterial sistémica y uremia. Respecto del aparato genital, han sido descritas hipoplasia genital femenina y ectopía testicular^{13, 24}.

Alteraciones bioquímicas.—Particularmente interesantes resultan los estudios bioquímicos practicados en estos pacientes tendientes a esclarecer la etiología del síndrome. El estudio de las mucoproteínas séricas muestra un

marcado descenso en los pacientes frente a controles normales ^{4, 12}. Bacchus ⁴ teniendo en cuenta que el ácido ascórbico estimula la actividad fibroblástica y la formación de tejido conectivo, lo administró en altas dosis a controles normales y a pacientes con síndrome de Marfan. Ningún cambio se notó en el nivel de mucoproteínas séricas de los controles, observándose por el contrario una notoria disminución en los enfermos. Es de suponer que este descenso esté en relación con la profunda falla en el tejido conectivo, responsable de todas las alteraciones que integran el síndrome. También se ha encontrado un descenso del condroitín sulfato, que es un constituyente del tejido conjuntivo. Debido, bien a una escasa producción, o a una excesiva destrucción ^{11, 14}, tal anormalidad se cree de importancia en la etiología, ya que todas las manifestaciones del síndrome han podido reproducirse criando ratas con dietas que interfieren la correcta utilización de dicha sustancia ¹¹. También se han hecho estudios sobre la excreción urinaria de la hidroxiprolina, sustancia esta que se halla en el tejido colágeno. Cualquier defecto en su metabolismo se manifiesta por niveles anormales urinarios y en el síndrome de Marfan existe un marcado aumento de su excreción ^{12, 22} en comparación con controles normales (la cifra normal de excreción es de 14 a 38,7 mgrs. para orina de 24 horas). Que tan elevada excreción se deba a un disturbio metabólico o a una lesión renal es cosa no evidenciada aún.

Otras alteraciones.—Menos frecuentemente se pueden hallar imperfecta lobación de los pulmones, oligofrenia y malformaciones del oído (según Sorby —citado ⁶— aparecen en el 25% de los casos).

Diagnóstico diferencial.—El diagnóstico plantea problemas en las llamadas "formas frústras" de la enfermedad, las cuales pueden confundirse

con fiebre reumática, artritis reumatoidea, fibrositis, espondiloartritis anquilopoyética, enfermedades del colágeno, etc. El síndrome de Achar ¹⁸ puede prestarse a confusión ya que en él se encuentra aracnodactilia, laxitud ligamentaria, hipodesarrollo muscular y trastornos cardíacos y oculares. Se diferencia del de Marfan por el cráneo grande que contrasta con la excesiva pequeñez de la parte inferior de la cara y en especial de la mandíbula inferior (micrognatismo) y por el acumulo de tejido adiposo en los miembros inferiores. Existe un tipo especial de aracnodactilia que puede ocurrir en niños cuyas madres padecieron de rubeola durante el embarazo ¹³. Por último, el diagnóstico en los recién nacidos es muy difícil en ausencia de antecedentes familiares claros ¹².

Evolución y pronóstico.—Aunque la entidad es congénita y eminentemente crónica puede evolucionar con cuadros de insuficiencia cardíaca, renal, pérdida de la visión y trastornos mentales. El pronóstico siempre es malo, sobreviniendo la muerte en edades tempranas de la vida por lo general ^{9, 12}. Un diagnóstico precoz en ningún caso lo mejora.

Causas de muerte.—Como causas frecuentes de muerte se encuentran: insuficiencia cardíaca (hipertensión arterial, insuficiencia aórtica, tetralogía de Fallot, etc.), ruptura aneurismática, aneurisma disecante, insuficiencia renal ¹², etc.

Tratamiento.—De ninguna manera puede ser curativo y sólo existen medidas de orden quirúrgico en los casos de glaucoma agudo ¹¹, e intervenciones sobre aorta y defectos septales ⁹. El paciente en lo posible debe llevar una vida reposada y será tratado sintomáticamente cuando cualesquiera de las manifestaciones cardíacas, renales, oculares, etc., aparezcan.

Posibles causas etiológicas.—La causa es hoy por hoy desconocida, aunque

una aberración mesodérmica es aceptada por muchos autores ^{6, 7, 10, 24}. Mientras que para algunos el síndrome tiene una tendencia heredo-familiar ^{7, 9, 16} para otros ^{10, 19, 24} existe ella apenas ocasionalmente. En todo caso lo fundamental es el trastorno mesodérmico en lo cual todos los criterios están de acuerdo y que explica muchas de las anomalías que integran el síndrome, aunque, como afirma Cleiditsh ⁹, los trastornos del cristalino y la dolicocefalia no pueden explicarse por dicha teoría. Zaidi ²⁴ invoca, en algunos casos, factores hormonales.

PRESENTACION DE LOS CASOS

Caso número 1

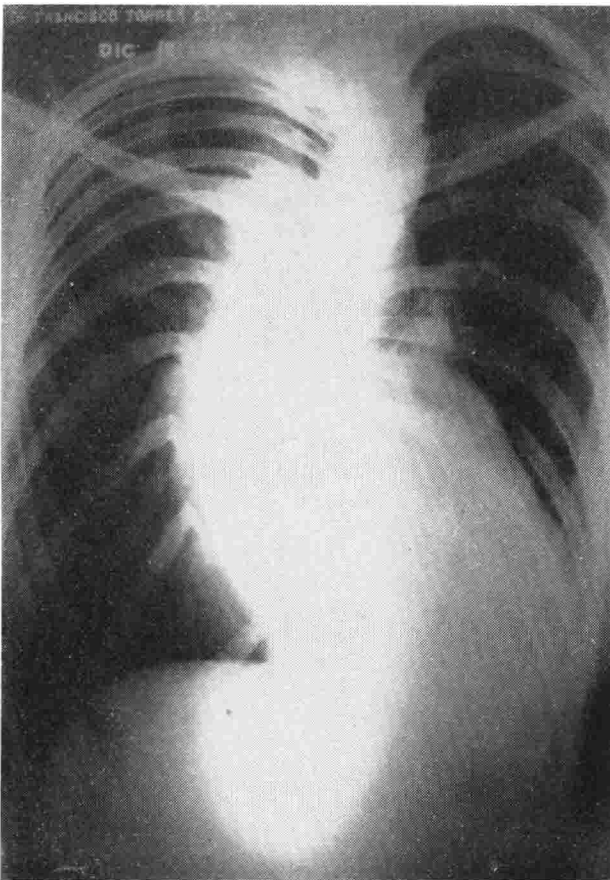
L. A. Mujer. 20 años. Natural y procedente de Villavicencio. Soltera. Maestra de profesión.

Motivo de consulta: deformación en la columna vertebral y enflaquecimiento.

Antecedentes familiares, hereditarios y personales: sin importancia.

Enfermedad actual: se inició hace trece años cuando empezó a notar deformación de la columna vertebral,

FIGURA NUMERO 1



acompañada de acentuado enflaquecimiento y astenia.

Examen físico: paciente leptosómica, eminentemente displásica, de aspecto deprimido y con facies ligeramente asimétrica. Su capacidad dinámica está quebrantada y sus movimientos son muy lentos y discretos. El estado nutricional es deficiente. Piel, anexos y tejido celular subcutáneo: la piel y sus anexos son normales pero el panículo adiposo es muy escaso.

Sistema osteo-articular: Llama la atención la exagerada longitud de los miembros y de los pies, así como de las manos, las cuales muestran unos

dedos extremadamente largos y delgados. El tórax es plano e infundibuliforme y notoriamente asimétrico y la columna vertebral presenta una escoliosis dorsal derecha (Figs. Nos. 1-2). Las articulaciones de los dedos, radiocarpiana, del codo y de la rodilla presentan una exagerada movilidad.

Aparato respiratorio, sistema endocrino y linfático: clínicamente, normales.

Aparato digestivo: Paladar ojival.

Aparato circulatorio: Tensión arterial, 130 x 80. Pulso, 80, arritmico por extrasístoles. A la inspección se aprecia latido cardíaco de tipo oblicuo; el

FIGURA NUMERO 2



choque apexiano en cúpula y desplazado hacia la izquierda, llegando hasta la línea axilar media. Por percusión el área cardíaca se halla aumentada de tamaño y a la auscultación los ruidos cardíacos son de timbre normal. Numerosas extrasístoles, no hay ruidos agregados.

Aparato génito-urinario: Vello pubiano muy escaso.

Sistema nervioso: Las masas musculares son pobres y la fuerza muscular se halla conservada; hiperreflexia osteotendinosa generalizada. Lenguaje, escritura, memoria, conciencia, e inteligencia, normales.

Organos de los sentidos: Hipoacusia bilateral. Más acentuada en el lado derecho.

Personalidad: Paciente que colabora bien al interrogatorio. Porte social y familiar, aparentemente normales. Ligero grado de depresión debido, según manifiesta, a su extrema delgadez.

EXAMENES PARACLINICOS

Cuadro hemático, serología, glicemia, azoemia, creatinuria, parcial de orina y parasitoscopia: normales.

Electrocardiograma: arritmia por extrasístoles y posible crecimiento del ventrículo derecho (Fig. N° 3).

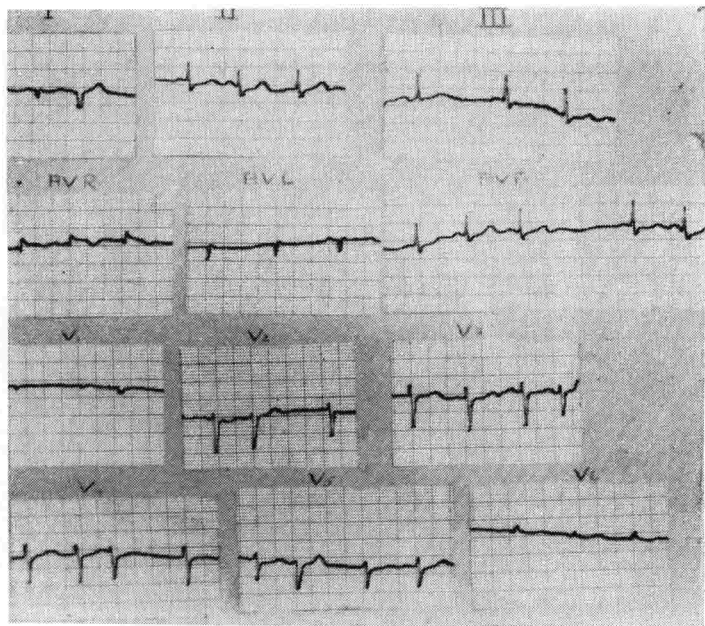
Radiografía del tórax: cifoescoliosis marcada, dextroescoliosis dorsal media con compensación dorsal alta y lumbar. La cifosis dorsal alta compensada con lordosis lumbar baja; campos pulmonares de transparencia normal. No se observan lesiones evolutivas. Posible crecimiento cardíaco a expensas de cavidades derechas (Figs. Nos. 1-2).

Caso número 2

A. J. D. 32 años. Mujer. Natural y procedente de Bogotá.

Motivo de consulta: dolor y congestión conjuntival derecha.

FIGURA NUMERO 3



Antecedentes familiares, hereditarios y personales: sin importancia.

Enfermedad actual: se inició hace aproximadamente dos días, con dolor urente y pungitivo localizado en el ojo derecho, que fue seguido de congestión progresiva asociada a escozor.

Examen oftalmológico:

O. D.: dedos a dos metros.

O. I.: 20/300 cc 3-25: 20-30.

O. D.: córnea edematosa de color mate; congestión periquerática y conjuntival. Cámara anterior ocupada por el cristalino y por el vítreo. Pupila en midriasis sin reacción a la luz.

O. I.: cámara anterior de poca profundidad; convexidad anterior del cristalino, muy pronunciada (como si se tratara de una ectopía cristalina), pupila en midriasis.

Diagnóstico clínico: Luxación del cristalino derecho en cámara anterior con glaucoma agudo secundario. Se interviene de urgencia la paciente, practicándosele extracción de la lente e

iridectomía total superior e inferior radiada.

Posteriormente un examen físico detallado demostró un ligero alargamiento de los dedos de ambas manos, que fue interpretado como aracnodactilia mínima. Examen cardiovascular: reveló extrasístoles. Los exámenes de rutina practicados fueron normales.

Rayos X: cráneo normal; manos: aracnodactilia (Fig. N° 4). Electrocardiograma: ritmo sinusal normal; posible crecimiento ventricular derecho (Fig. N° 5).

Evolución: la paciente fue tratada: Acetazolamida, Prednisona, Cloramfenicol y gotas oftálmicas con corticoides. Después de diez días el ojo izquierdo presenta una midriasis que no responde satisfactoriamente a la pilocarpina (mantenida posiblemente por la excesiva convexidad del cristalino. La tensión ocular es de 15,4 en el O. I. y de 16,5 en el O. D. Después de 20 días los datos oftalmológicos son los siguientes:

FIGURA NUMERO 4

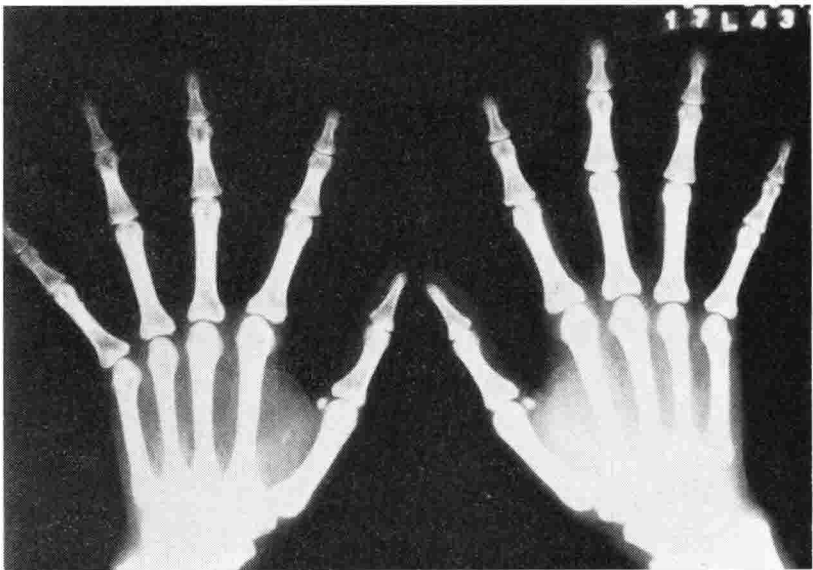
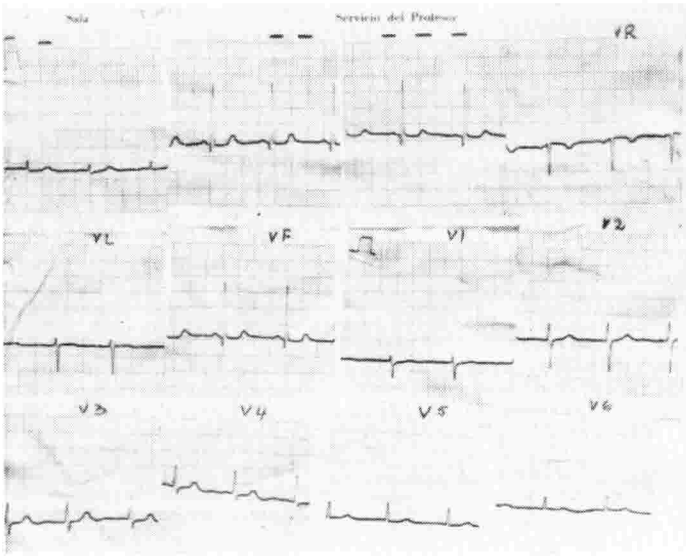


FIGURA NUMERO 5



O. D.: cc esf. más 1.400: 20/70.
Tensión ocular: 9,4.

O. I.: cc menos 3,50: 20/50. Tensión ocular 17,3.

Durante su hospitalización la paciente presentó varias crisis de intensa excitación psicomotora. Se da de alta en buenas condiciones generales.

SUMARIO

Se presentan dos casos de síndrome de Marfan con cuadros clínicos mínimos y diferentes en su signología. Se hace una amplia revisión de la bibliografía.

SUMMARY

Two cases of Marfan's syndrome are presented showing minimum clinical features and different signs. A wide revision of the literature is made.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ALFRED, V.: "Marfan's Syndrome". The American Journal of Cardiology. III. 5: 681-687. May, 1955.
- 2 ACHARD, M. C.: Bull. Soc. Med. Hop. Paris. 19: 834, 1902.
- 3 BOERGER, F.: "Ueber zwei faelle von arachnodaktylie. Zts Chr." Kinderh. 12: 161, 1914.
- 4 BACCHUS, H.: "A quantitative abnormality in serum mucoproteins in the Marfan's Syndrome". The American Journal of Medicine. XXV. 5: 744-748. Nov., 1958.
- 5 BAER, R. W.: Breunemann's Practice of Pediatrics. 4-26: 1-6, 1959.
- 6 CONSUL, B. N., AND KASLIWAL, R. M.: "Marfan's Syndrome", Journal Indian Medical Association. 35: 218-219. 1º sep., 1960.
- 7 DHIR, K. B., AGARWAL, C. R.: "Marfan's Syndrome". Journal of the Indian Medical Association. 33: 476. Dic., 1959.
- 8 FERGUSON, J. M., CLEMENTE, R. A.: "Rupture and Dissection of Aorta in

- Marfan's Syndrome". *The American Journal of Cardiology*. IV. 4: 543-546. Oct., 1959.
- 9 GLEDITSCH, E.: "Medionecrosis of the Aorta in Marfan's Syndrome". *Acta Médica Scandinava*. 164: 445-449. 15 Aug., 1959.
- 10 JAIN, S. R., SEPAHA, G. C.: "Marfan's Syndrome". *Indian Journal of Medical Sciences*. XIV. 5: 418-425. May., 1960.
- 11 KRAVITZ, D.: "Lens Surgery in Marfan's Syndrome". *A. M. A. Archives Ophthalmology* 62: 764-767. Nov. 1959.
- 12 KOHN, J. L., STRAUS, L.: "Marfan's Syndrome" (Arachnodactyly). Observation of a patient from birth until death at 18 years". *Pediatrics*. 25: 872-877. May., 1960.
- 13 LOUGHRIDGE, L. W.: "Renal abnormalities in the Marfan's Syndrome". *Quart. Journal Medicine*. 28: 531-544. Oct., 1959.
- 14 MEYER, K., HOFFMAN, P., LINKER, A.: "Mucopolysaccharides of costal cartilage". *Sciences*, 128: 896. 1958.
- 15 MARTIN, V. A. F., COWAN, E. C.: "Bilateral Secondary glaucoma and Systemic Hypertension in Marfan's Syndrome", *British Journal Ophthalmology*, 44: 123-127. Feb, 1960.
- 16 MCKUSICK, U. A.: "Heritable disorders of connective tissue". *Journal Chronical diseases*. 2: 609. 1955.
- 17 MARFAN, A. B.: "Un cas de deformation congenitale des quatre membres". *Bull. et Mem. Soc. Med. Hops. Paris*. 13: 220. 1896.
- 18 PARISH, J. G.: "Heritable disorders of connective tissue". *Proceeding Royal Society Medicine*. 53: 515-518. July, 1960.
- 19 RADOS, A. C.: "Marfan's Syndrome". *Archives Ophthalmology*. 27: 477. 1942.
- 20 SINCLAIR, R. J. G.; KITCHIN, A. H. TURNER, W. D.: "The Marfan's Syndrome". *Quart. Journal Medicine*. 29: 19-46. January, 1960.
- 21 SALLE, U.: "Ueber ein fall von engeborener abnormaler groesse der extremitaeten". *Jahrb. F. Kinderh*. 75: 540. 1912.
- 22 SJOERDSMA, A.; DAVIDSON, J. D.; UDEUFRIEND, S.; MITOMA, C.: "Increased excretion of hydroxyproline in Marfan's Syndrome". *Lancet*. 2: 994. 1958.
- 23 TOBIN, J. R. Jr.; BAYT, E. B.; HUMPHRIES, E. M.: "Marfan's Syndrome in the adult. Dissecting Aneurysm of the Aorta associated with arachnodactyly". *Archives Internal Medicine*. 80: 475. 1947.
- 24 ZAIDI, H. Z.: "Bilateral Ectopia lentis in Marfan's Syndrome". *The Canadian Medical Association Journal*. 82: 265-268. Jan. 30, 1960.