

## HALLAZGOS CARDIOVASCULARES EN 5 PACIENTES CON SINDROME DE MARFAN

\* Dra. Maricela Jáquez

\*\* Dr. Joaquín Mendoza

\*\* Dr. Waldo Suero

### Resumen:

El Marfán es un síndrome con gran heterogeneidad, siendo uno de los sistemas más frecuentemente afectado, el cardiovascular. Evaluamos este sistema en 5 pacientes con el síndrome, 4 femeninos y 1 masculino, con edades desde 10 a 27 años; 4 eran hermanos y el 5to. primo-hermano. El padre de los 4 hermanos estaba afectado con el síndrome, así como también la abuela paterna del primo.

Hubo predominio de las manifestaciones musculo esqueléticas las que fueron muy floridas. Todos presentaron subluxación del cristalino. Las pruebas metabólicas de cistina y homocistina fueron negativas. Todos los pacientes presentaron dilatación de la raíz aórtica con prolapso mitral holosistólico en 2 de ellos y amplia excursión mitral en otro. Hubo hipertrofia de ventrículo izquierdo en 2 pacientes y click sistólico en otros dos.

Síndrome de Marfan

manifestaciones cardiovasculares

### Abstract:

The Marfan's syndrome has a great heterogeneity. One of the systems most frequently involved is the cardiovascular. We evaluated this system in 5 patients, 4 feminine and one masculine with ages from 10 to 27 years; 4 were siblings and the fifth a cousin. The father of the 4 siblings was affected with the syndrome and so was the paternal grandmother of the cousin.

The muscle-skeletal manifestations dominated the clinical picture of the cases. All presented subluxation of the lens. The metabolic tests for cystine and homocystine were negative. All patients presented dilation of the aortic root with holosystolic prolapse of the mitral valve in two of them and exaggerated mitral swing in another. There was left ventricle hypertrophy in 2 patients and a systolic click in another 2.

Marfan's syndrome

cardiovascular manifestations

### INTRODUCCION

En 1866 Marfan describe este síndrome

empleando el término de Dolicoostenomelia para describir extremidades excesivamente largas y delgadas. En 1902 Achard introdujo el término

\* Unidad de Genética Médica Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo, R.D.

\*\* Departamento de Cardiología Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo, R.D.

aracnodactilia. En 1914 Borger se refiere a las manifestaciones. En 1931 Weve sugiere una herencia autosómica dominante y en 1943 Baien describió anomalías cardiovasculares.

Es un trastorno hereditario del tejido conectivo fibroso, caracterizado por un marcado pleiotropismo y variabilidad clínica<sup>1</sup>. Aunque el defecto bioquímico y molecular es desconocido, Godfrey y col. han observado una deficiencia en el contenido de las fibras microfibrilares entre el lado afectado y el no afectado. Esto sugiere que la anomalía en el componente microfibrilar del sistema de fibras elásticas debe ser central en la patogénesis y etiología del síndrome de Marfán<sup>2,3</sup>.

Actualmente mediante estudio de ligaduras y análisis del ADN se ha encontrado que en la mayoría de los casos de síndrome de Marfán, el defecto del gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 15, específicamente en el locus D15S45.<sup>4</sup> Aunque otras variantes quedan por dilucidarse.

El síndrome de Marfán tiene una incidencia de 1/20,000 en la población general. Las características principales ocurren en tres sistemas: el esquelético, ocular y cardiovascular. Además de estas características generales se encuentran: estatura aumentada, extremidades y dígitos desproporcionadamente largos, deformidades torácicas, leve a moderada laxitud de las articulaciones, deformidades de la columna vertebral (escoliosis y lordosis torácica) y un estrecho y muy arqueado paladar con sobreposición de los dientes. Hay manifestaciones oculares como miopía, aplanamiento corneal, subluxación del cristalino (ectopia lentis). Hallazgos cardiovasculares como prolapso de válvula mitral, regurgitación mitral, dilatación de la raíz aórtica. Aproximadamente  $\frac{1}{3}$  de los pacientes examinados presenta auscultación normal del corazón<sup>5</sup>. En este



FIGURA No. 1. DILATACION DE LA RAIZ DE LA AORTA

trabajo quisimos evaluar las manifestaciones

cardiovasculares en 5 pacientes con Marfán.

## MATERIAL Y METODO

Se evaluaron 5 pacientes con síndrome de Marfán en los departamentos de cardiología y genética del HRRC. Mediante historia clínica se evaluó edad, sexo, alteraciones oculares músculo-esqueléticas (incluyeron estudio radiográfico). Antecedentes familiares sobre el síndrome. Se hizo pesquizado de homocistina y cistina en rastreo de orina, evaluación cardiovascular por medios clínicos, radiográficos, electrocardiográficos (EKG) y ecocardiográficos (ECO) modo M.

## RESULTADOS

De los 5 pacientes estudiados 4 eran del sexo femenino, cuyas edades eran 10, 17, 18 y 27 años respectivamente y uno masculino de 20 años de edad. Todos tenían antecedentes familiares de síndrome de Marfán, siendo el primer caso sospechado el de su abuela paterna la cual tenía aracnodactilia y el del padre de cuatro de ellos, el cual fue operado de los ojos y una foto anterior mostró características marfanoides. Cuatro de los pacientes en el estudio son hermanos y el otro es un primo hermano paterno.

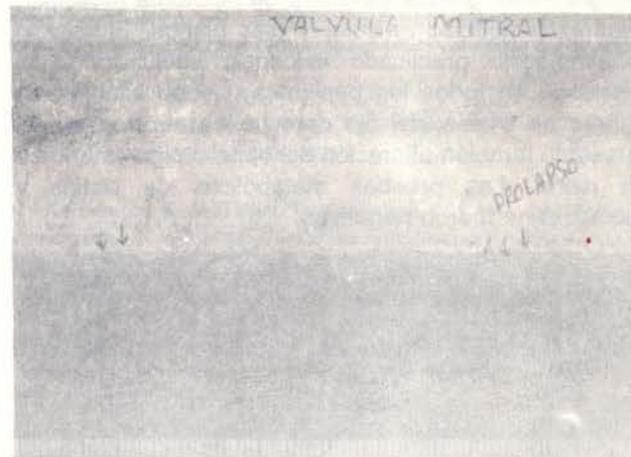


FIGURA No. 2. PROLAPSO HOLOSISTICO DE LA VALVULA MITRAL

Las alteraciones músculo-esqueléticas fueron predominantes, entre las que se encontraron, aracnodactilia, estatura alta, segmento inferior más largo que el superior, longitud de la brazada en exceso de la talla, grado variable de xifoesceliosis y lordosis, paladar alto y arqueado y pectus excavatum; estas alteraciones estuvieron presentes en todos los pacientes.

Otras manifestaciones músculo-esqueléticas fueron genu recurvatum de ligero a moderado,

TABLA No 1

## DATOS DE GABINETE EN CINCO PACIENTES CON SINDROME DE MARFAN

No	EDAD	SEXO	AUSCULTACION	RADIOGRAFIA DE TORAX	EKG	ECO
1	10 años	F	Click en borde esternal izqdo bajo	Dilatación ligera de la Aorta	Hipertrofia ventricular izquierda, con gran onda T sobre precordiales izqda.	Dilatación de la raíz de la Aorta. Dilatación cavidad ventricular izqda. Amplia excursión mitral. Arqueamiento ligero de la mitral en la sístole.
2	17 años	F	Normal	Aorta descendente ligeramente prominente.	Normal	Ligera dilatación ventrículo izqdo. Dilatación de la raíz Aórtica
3	18 años	F	Click protosistólico en apex	Normal	Normal	Prolapso de la válvula mitral holosistólico. Dilatación de la raíz de la Aorta.
4	20 años	M	Normal	Botón Aórtico prominente	Normal	Dilatación de la raíz de la Aorta.
5	27 años	F	Normal	Botón Aórtico prominente	Normal	Dilatación de la raíz de la Aorta.

prognatismo, grados variables de hipotonía muscular, hiperextensibilidad articular y pies planos. El estudio oftalmológico practicado evidenció subluxación del cristalino en todos los pacientes, siendo bilateral en cuatro de ellos y del ojo derecho en el otro, el cual presentó también alteración del epitelio pigmentario de la retina. Las pruebas metabólicas de cistina y homocistina fueron negativas.

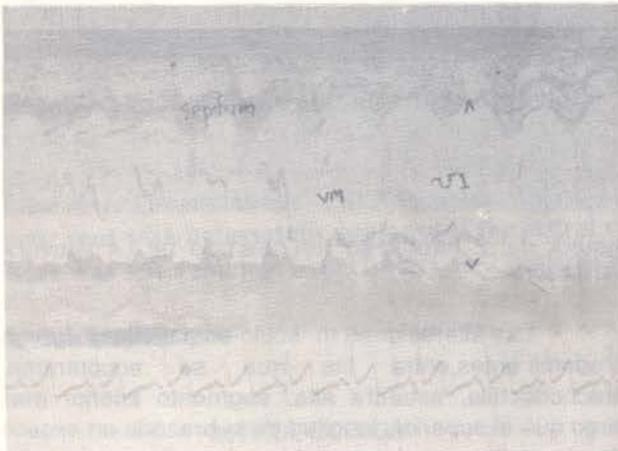


FIGURA No. 3. DILATACION DE LA CAVIDAD DEL VENTRICULO IZQUIERDO.

Dentro de las manifestaciones cardiovasculares, a la auscultación, en dos pacientes

(40%) se encontró un click, que en uno de los casos se escuchaba en borde paraesternal izquierdo bajo, y en el otro se trataba de un click protosistólico en el apex.

El electrocardiograma reveló trazado normal en cuatro pacientes (80%); en un (20%) hubo alteraciones caracterizadas por onda R en V5 y V6 de voltaje aumentado, sugiriendo hipertrofia ventricular izquierda con gran onda T sobre precordiales izquierdas.

El ecocardiograma evidenció dilatación de la raíz aórtica en el 100% de los casos (figura No. 1), amplia excursión mitral en un caso 20% y prolapso de la válvula mitral en dos casos (40%) (Fig. No. 2) además dilatación de la cavidad ventricular izquierda en dos casos (40%) (Figura No. 3). Un resumen de los hallazgos cardiovasculares puede verse en la Tabla No. 1.

## DISCUSION

El síndrome de Marfan tiene gran heterogeneidad por lo que aparte de la forma clásica existen otras tales como: el síndrome de Hiper movilidad Marfanoides donde no hay evidencia de manifestación aórtica u ocular pero sí click sistólico<sup>5</sup>.

La hiper movilidad y excesiva flexibilidad de la piel sugiere Ehlers Danlos. Otro síndrome marfanoides ha sido reportado con craneosinostosis, ptosis e hipospadias, además de raíz de la aorta dilatada con progreso hacia disección de la aorta. Existe un

síndrome reportado de rasgos marfanoides con retardomental y herencia recesiva<sup>5</sup>.

Las manifestaciones cardiovasculares representan un riesgo vital en el síndrome de Marfan<sup>6</sup> y reduce la expectativa de vida en un 1/3 de ellos sobre todo en los primeros treinta y dos años de vida<sup>7</sup>. Es por eso que hemos decidido en nuestro estudio hacer énfasis al aspecto cardiovascular del síndrome. Nuestra experiencia constó de cinco pacientes (4 femeninos 1 masculino); en dos de ellos, ambos femeninos, (10 y 18 años) se presentó click sistólico, lo que se asemeja a los hallazgos de Pyeritz y col, en donde el click estuvo presente en un 1/3 de los pacientes por ellos estudiados<sup>5</sup>.

Todos los pacientes en nuestro estudio mostraron en el ecocardiograma dilatación de la raíz aórtica, lo cual es un hallazgo ecocardiográfico característico del síndrome de Marfan tanto en niños como en adultos<sup>5,8,9</sup>. Esta dilatación es debida a una necrosis quística de la capa media en la aorta, la cual se presenta con múltiples focos de interrupción con la existencia de elementos normales en dicha capa y se encuentran a su vez reemplazados por sustancia mucóide o tejido cicatricial<sup>1,5</sup>. Por otra parte el tejido elástico que subsiste se retrae, lo que aumenta los espacios desprovistos de capa media, sitios en lo que la presión puede actuar para producir dilataciones<sup>1</sup>. Se ha encontrado una relación con respecto a la edad y al desarrollo de calcificaciones en las paredes de la aorta. Según Alvarez-Chavez y col<sup>1</sup>, a mayor edad, mayor posibilidad de presentar dichas calcificaciones.

Entre nuestros hallazgos encontramos hipertrofia ventricular izquierda en una niña de 10 años, demostrado por electrocardiograma y por ecocardiograma. Esto puede ser explicado por la insuficiencia aórtica, la cual da lugar a una sobrecarga volumétrica del ventrículo izquierdo<sup>1</sup>. Encontramos además prolapso de la válvula mitral holosistólico en una femenina de 18 años lo que representa un bajo porcentaje si lo comparamos con los resultados del estudio de Pyeritz y col.<sup>5</sup> en donde el ecocardiograma mostró que más del 80% de los pacientes independientemente de edad y sexo mostraron prolapso de por lo menos la hojuela posterior de la válvula mitral. El prolapso fue holosistólico en todos los casos concordando así con nuestros hallazgos. Cabe mencionar que el 23% de los pacientes con prolapso de la válvula mitral tienen un alto potencial para desarrollar disrritmias ventriculares, complicación no vista en ninguno de nuestros pacientes pero de suma importancia.

Recientemente se ha obtenido un éxito considerable en la reparación, tanto en una región de la aorta dilatada o disecada, como en el reemplazo profiláctico de la raíz aórtica dilatada y albergar la

esperanza del hallazgo de una cura. Se cree que a más largo plazo será factible el reemplazo del gen en las células somáticas del tejido en riesgo, o sea los fibroblastos en la aorta media.

Con este artículo hemos querido acentuar la importancia de las manifestaciones cardiovasculares del síndrome de Marfan; debido a que la muerte súbita como consecuencia de ruptura de las paredes de la aorta, es lo que a mediano plazo podemos esperar en estos pacientes. Aún las formas no floridas (no clásicas) del síndrome, presentan manifestaciones cardiovasculares. Es en esta última, (o sea, la no clásica) en la que debe existir un esfuerzo unificado entre áreas de especialización como por ejemplo: pediatría, medicina interna, ortopedia, oftalmología y genética, para la detección temprana y manejo de futuras expresiones del síndrome.

El rol del genetista estará dirigido a la orientación de los padres haciendo hincapié en el riesgo que si un miembro de la pareja tiene el Síndrome de Marfan, la posibilidad de transmitir la condición a su progenie es de un 50%.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alvarez R, Espino J. Manifestaciones cardiovasculares del síndrome de marfan. Acta Pediatrica Mex. 1981; vol 2:4/ 175-182.
- 2.- Godfrey M, Menoshe V, Weleber R. G. y col. Cosegregation of elastin-associated microfibrillar abnormalities with the Marfan phenotype in families. Am J Hum Genet, 1990; vol 46:No.4/ 652-660.
- 3.- Godfrey M, Olsor S, Burgio R. G. y col. Unilateral microfibrillar anomalies in a case of asymmetric Marfan syndrome. Am J Hum. Genet. 1990; vol 46: No. 4 661-671.
- 4.- Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A y col. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. Am J Hum Genet. 1990; vol 323. 14 935-939.
- 5.- Pyeritz, RE, Mckusick VA. The Marfan Syndrome; diagnosis and management. N Engl J Med, 1979; vol 300: 14 pag 772-776.
- 6.- Mckusick, VA. Mendelian inheritance in man. Marfanoid craniosynostosis syndrome, marfanoid hypermobility syndrome, marfanoid mental retardation syndrome, autosomal. The Johns Hopkins University School of Medicine, 8th Edition, 1988 pag. 481-483-1045.
- 7.- Thevenet A. Cardiovascular complications of Marfan's syndrome: longterm results of surgical treatment. Bull Acad Natl Med. 1989 dec; 173; 9, 209-216.
- 8.- Velasco R, Santamaria H, Gómez M y col. Cardiopatías congénitas y síndromes genéticos. Bol Med Hosp Infant Mex, 1987; vol 44: 6, pag 332-336.
- 9.- Solórzano M, Martínez A. Etiología de las cardiopatías congénitas. Guatemala Pediatrica; vol 7: 2 pag 117-123.