



11237
83
207
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE PEDIATRIA-CENTRO-MEDICO-NACIONAL

SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA
MAYO 17 1995
DEPTO. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

MANIFESTACIONES CUTANEAS Y SISTEMICAS
DE NIÑOS CON SINDROME DE MAFFAN

FACULTAD DE MEDICINA
MAYO 19 1995
SECRETARIA DE SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
401

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE

P E D I A T R I A
P R E S E N T A :

DRA. ACELA MARIN HERNANDEZ

TUTOR: DR. EDMUNDO VELAZQUEZ GONZALEZ

ASESOR: DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER



IMSS

MEXICO, D. F.

MARZO 1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTO:

A mis padres y hermanas por el apoyo brindado en toda mi carrera, en especial a mis hermanas Catalina y Gregoria que han sido parte importante de mi carrera por su apoyo incondicional para seguir adelante -- en los momentos más difíciles.

Al Dr. Edmundo Velázquez, asesor de tesis en reconocimiento a su apoyo brindado.

Al Dr. Miguel Angel Villasis, asesor metodológico, -- por su apoyo y comprensión para la realización del presente.

INDICE

I TITULO	1
II AGRADECIMIENTOS	2
III INDICE	3
IV INTRODUCCION	4
V OBJETIVOS	5
VI ANTECEDENTES	6
VII PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
VIII HIPOTESIS	10
IX JUSTIFICACION	11
X MATERIAL Y METODOS	12
XI RESULTADOS	16
XII DISCUSION	17
XIII TABLAS	19
XIV BIBLIOGRAFIA	21

RESUMEN

INTRODUCCION:

El síndrome de Marfan es una alteración del tejido conectivo que se hereda con carácter autosómico dominante con alta penetrancia y variabilidad en sus manifestaciones clínicas con afección a diferentes órganos y sistemas, siendo los más afectados: ojos, corazón, sistema esquelético y piel.

El diagnóstico se basa en la presencia de manifestaciones clínicas y la afección a otros órganos, pudiendo haber antecedentes de la enfermedad; aunque algunos pacientes tiene historia familiar negativa llegándose a la conclusión que existe mutación de novo.

Objetivo: Identificar las manifestaciones clínicas del síndrome de Marfan y su asociación con la afección a otros órganos y sistemas de la economía en niños que acudieron a la consulta externa de Dermatología Pediátrica, así como también determinar si existe correlación clínica entre las alteraciones dermatológicas con las sistémicas.

Material y Métodos: Se realizó un estudio tipo serie de casos en el Departamento de Dermatología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI; se estudiaron niños con diagnóstico clínico e histopatológico de síndrome de Marfan, evaluándose la presencia de manifestaciones cutáneas características de la enfermedad (hiperelastosis) y su asociación con manifestaciones extracutáneas, realizándose comparación con lo reportado en la literatura.

Resultados: Se evaluaron 13 pacientes con diagnóstico de síndrome de Marfan, en los cuales en la mayoría de los pacientes el diagnóstico se realizó a la edad pre-escolar y un caso en la etapa neonatal, sin haber diferencia en cuanto al sexo. Se encontró que en el mayor porcentaje existió mutación de novo; todos los pacientes tenían alteraciones cutáneas manifestadas por hiperlaxitud cutánea. De las anomalías extracutáneas encontradas predominaron las alteraciones esqueléticas(100%),seguidas por las cardiovasculares y por último las oftalmológicas.

Conclusión: En nuestro estudio no encontramos correlación clínica entre el grado de hiperelastosis con las alteraciones sistémicas. El diagnóstico debe establecerse ante la historia familiar y las alteraciones características a nivel de piel y sistema esquelético durante la primera etapa de la vida y con ello iniciar la búsqueda de lesiones sistémicas asociadas, que pueden ser letales si no se diagnóstican en forma oportuna, ya que el pronóstico será determinado de manera fundamental por las alteraciones a otros órganos de la economía ya que la intensidad de ellas modificará el curso de la enfermedad, sabiéndose que no existe tratamiento específico para la enfermedad.

OBJETIVOS

- 1.- Identificar las manifestaciones clínicas (oftalmológicas, cutáneas, esqueléticas y cardiovasculares) en los pacientes que acuden a la consulta externa de un servicio de Dermatología pediátrica con diagnóstico de síndrome de Marfan.**
- 2.- Determinar la correlación que existe entre las hiperelastosis y las alteraciones sistémicas del niño con síndrome de Marfan.**

ANTECEDENTES

El síndrome de Marfan es una alteración de tejido conectivo, que se hereda con carácter autosómico dominante y presenta alteraciones cutáneas y sistémicas. De las displasias son las alteraciones cutáneas más frecuentes.

El síndrome de Marfan presenta alteraciones en otros órganos y sistemas, de tal modo que en este estudio describiremos esta enfermedad.

DEFINICION.

El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante de alta penetrancia y variabilidad en sus manifestaciones clínicas, siendo los principales órganos afectados: ojos, corazón, sistema esquelético, piel y pulmón. (1, 2, 3, 4)

Este síndrome fué descrito por primera vez por el pediatra francés Antoine Marfan en el año de 1896; lo describió en una paciente de cinco años de edad, como una niña de extremidades largas (dolicoestenomelia) con dedos semejantes a los de una araña llamando a esta condición aracnodactilia, que posteriormente desarrolló una escoliosis severa.

En el año de 1914 Borger encuentra la aracnodactilia asociada a las complicaciones cardiovasculares y oculares; en 1943 se descubren las complicaciones a nivel de aorta.(4,5)

El diagnóstico se basa en la presencia de manifestaciones clínicas, afectando el sistema esquelético, ocular, cardiovascular, cutáneo; pudiendo haber antecedentes familiares de la enfermedad. Entre el 15 y 30 % de los pacientes tienen una historia familiar negativa de síndrome de Marfan, llegándose a la conclusión de que es una mutación de novo. (6,7)

Esta entidad puede detectarse en forma temprana en la niñez y en el período neonatal. (8,9,10)

El síndrome de Marfan tiene el inconveniente que se diagnostica principalmente en adultos y poco en niños; siendo varias causas responsables de esto:

- 1.- Las manifestaciones clínicas dependerán de la edad; ya que estas son más evidentes con el tiempo .
- 2.- Tiene una expresión variable.
- 3.- En un tercio de los pacientes existen mutación del novo.
- 4.- Existe falta de una descripción completa del fenómeno durante la infancia .
- 5.- Desconocimiento etiológico, sin embargo se ha identificado alteración en el cromosoma 15.(4)

La prevalencia es estimada de 1:10,000 estadounidenses. El curso natural del síndrome usualmente culmina en la muerte en forma temprana debido a los eventos cardiovasculares, teniendo como una de las complicaciones más frecuentes.

La dilatación aórtica se presenta en un 80% de los pacientes que mueren con la enfermedad. (11,12)

Sin una terapéutica, el promedio de expectativa de vida para los pacientes es de 16 a 48 años de edad, pero esto está limitado a la gravedad. La detección temprana del síndrome de Marfan y de sus alteraciones sistémicas permiten establecer una intervención médica y quirúrgica temprana y de esta manera modificar el curso de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLINICAS.

ALTERACIONES FACIALES.

Las alteraciones faciales parecen ser distinguibles en el síndrome de Marfan, describiéndose facies de aspecto semejante a las de un "hombre viejo", con mirada preocupada o "miopática". Frente prominente. ojos fijos con mirada profunda e hipoplasia malar.(3.4.13,14)

ALTERACIONES OFTALMOLOGICAS.

La manifestación ocular más importante es la ectopía del cristalino, que se presenta en el 80% de los pacientes. La luxación suele ser hacia arriba, pero puede existir en cualquier dirección. Por el contrario, la luxación del cristalino en la homocistinuria por lo general es hacia abajo. Otras anomalías pueden ser el estrabismo, la miopía, glaucoma, anomalías angulares de filtración, desprendimiento retiniano y escleróticas azules. La subluxación del cristalino puede producir grados intensos de astigmatismo y los pacientes necesitan ajustes frecuentes de la refracción

La incidencia de megalocórnea e iridodonesis es elevada, considerándose que esta última es a menudo un signo de dislocación del lente. Las complicaciones más importantes y frecuentes son la miopía y el desprendimiento de retina, siendo esta última la más importante ya que es intratable y de difícil manejo, llegando incluso a producir ceguera (11,12,15,16)

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES.

Dentro de las alteraciones cardiovasculares más frecuentes en los niños con síndrome de Marfan están: prolapso de la válvula mitral y la dilatación de la raíz aórtica.

Otras de las alteraciones cardíacas encontradas son la regurgitación mitral y aórtica, disección de la aorta, aneurisma de la aorta abdominal y desrritmias cardíacas. La regurgitación y la disección aórtica son las causas que con mayor frecuencia producen la muerte en los pacientes con síndrome de Marfan, considerándose que esto se asocia fuertemente con el diámetro de la raíz aórtica.

La dilatación de la aorta ascendente puede llevar a la disección aórtica, regurgitación aórtica o ambas. El prolapso de la válvula mitral y tricúspidea pueden progresar a la regurgitación.

La detección temprana y el seguimiento clínico y de gabinete de las alteraciones cardiovasculares permiten establecer una intervención médica y quirúrgica más temprana y de esta manera modificar la historia natural del paciente con síndrome de Marfan.(8,12,16-21,26).

ALTERACIONES DEL SISTEMA ESQUELETICO.

Son las contracturas articulares involucrando especialmente: las articulaciones de codo, cadera y sobre todo de las manos dando el rasgo característico llamado aracnodactilia, encontrándose predilección por la camptodactilia del cuarto y quinto dedo. (4,8,12,13,15-18)

La contractura articular muchas veces responde a la terapia física: y por lo que respecta al problema ortopédico en la que existe hiperextensibilidad alrededor de las articulaciones. Este tipo de pacientes tienen por lo general muy buena respuesta al manejo por medicina física y rehabilitación así como también son de gran utilidad las medidas preventivas para evitar mayor deformidad ósea como son: aracnodactilia, micrognatia, escoliosis, deformidades torácicas que condicionan problemas pulmonares, pie plano, etc. (20,26,27,28)

ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS.

Dentro de las alteraciones dermatológicas encontradas en este tipo de pacientes, las más comúnmente encontradas son: hiperelastosis cutánea en la que encontraremos los pliegues cutáneos aumentados en número, teniendo el dato clínico característico de que la piel le queda grande al paciente, así como también encontraremos estrias cutáneas que suelen ser longitudinales con cambios en la coloración. (3,4,26,30)

Se considera que en este tipo de alteraciones cutáneas existen anomalías en las fibrillas de la proteína microfibrilar. (9,22,23)

El diagnóstico se realiza clínicamente y se complementa con el cultivo de fibroblastos encontrándose ausencia de la fibrilla y una marcada disminución del decorín en la matriz extracelular; observándose adelgazadas las capas de la dermis y fragmentación de las fibras elásticas, llegándose a la conclusión que el defecto de la fibrilla es el responsable de la gravedad y complejidad fenotípica del síndrome de Marfan. (16,18,20,21,23,32)

ESTUDIO GENÉTICO.

Desde hace tiempo se sabe que el síndrome de Marfan es una entidad autosómica dominante y que el gen mutante se expresa en el heterocigoto.

Los estudios de análisis de ligamiento de posibles genes candidatos tales como los de la colágena tipo I, II, III, V, y VI, fibronectina, proteoglicanos, elastasa y beta glucuronidasa no mostraron evidencia de asociación con el síndrome de Marfan.

Varios grupos de investigadores mapearon el gen del Marfan en el brazo largo del cromosoma 15 gracias a estudios de análisis por ligamiento en familias mediante marcadores de DNA polimórficos, entre sus bandas q21-q22.

Lee y cols. en 1991, basándose en la secuencia de aminoácidos de un fragmento peptídico de la fibrilina, diseñaron combinaciones de oligonucleótidos sentido y antisentido para intentar amplificar secuencias del gen de la fibrilina por la reacción en cadena de polimerasa (PCR), a partir de DNA complementario de fibroblastos o linfoblastos. Una de estas combinaciones de oligonucleótidos amplificó un producto de 220 pares de bases que sirvió de sonda mapear 2 genes diferentes de la fibrilina.

Por hibridación in situ utilizando esta sonda, los autores encontraron su locus en el brazo largo del cromosoma 15 (15q15-21), que se denominó Fib 15 (también llamado FBN1). El siguiente paso fue investigar si el Fib 15 estaba ligado al síndrome de Marfan en 3 familias con marcadores de DNA polimórficos, y los resultados demostraron ligamiento genético estrecho entre Fib 15 y el síndrome de Marfan. (16,18,20,24,25,26)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la evaluación del síndrome de Marfan, el diagnóstico clínico es muy importante y debe establecerse con la historia familiar, la presencia de alteraciones cutáneas características, las alteraciones cardiovasculares, del sistema esquelético y alteraciones oftalmológicas, siendo además necesario el asesoramiento genético.

Los informes de la enfermedad en niños son escasos y hasta el momento no se conoce si al tener hiperelastosis sin otra alteración sistémica puedan predecirse alteraciones cardiovasculares, esqueléticas y oftalmológicas para determinar el pronóstico clínico de pacientes con síndrome de Marfan. De esta manera surgen las siguientes interrogantes :

- 1.- Cuáles son las alteraciones sistémicas más frecuentes en niños con síndrome de Marfan que acuden por primera vez al servicio de Dermatología pediátrica?
- 2.- Existe correlación entre las alteraciones cutáneas: hiperelastosis y las alteraciones sistémicas en el niño con síndrome de Marfan?

HIPOTESIS

La presencia de laxitud e incremento de los pliegues cutáneos y mayor número de estrias cutáneas atróficas, coexistirán más alteraciones sistémicas en niños con síndrome de Marfan.

HIPOTESIS ESPECIFICA.

En los niños con síndrome de Marfan las alteraciones cutáneas más frecuentes son la hiperelastosis y las estrias atróficas que se localizan más frecuentemente en áreas del pectoral, deltoidea, glúteos y muslos. Las cardiovasculares son las complicaciones más frecuentes, siendo las principales; la regurgitación de la válvula aórtica, el prolapso de la válvula mitral, y dilatación de la raíz aórtica. Las alteraciones oculares son: miopía, megalocórnea, dislocación congénita del cristalino y la iridodonesis. Las alteraciones esqueléticas son la talla alta, dolicoestenomelia, aracnodactilia, xifoescoliosis y pectum excavatum.

JUSTIFICACION

Los informes de la literatura mundial sobre el síndrome de Marfan apoyan que es un trastorno hereditario que afecta piel, corazón, ojos, y otros órganos de la economía.

Muchas de las manifestaciones clínicas del síndrome de Marfan son resultado de los órganos afectados. La expresión clínica del síndrome de Marfan es variable, incluso entre los miembros afectados de la misma familia.

No existe información sobre la existencia de correlación de las alteraciones cutáneas con las sistémicas en el síndrome de Marfan en etapas tempranas de la enfermedad.

Si se pudiera establecer una correlación de este tipo en los pacientes con hiperelastosis sin otras manifestaciones se debería instituir un programa para la detección de alteraciones a otros niveles antes del inicio de la sintomatología.

La primera fase del estudio será establecer las características clínicas (multisistémicas) de los niños atendidos en el servicio de dermatología con diagnóstico de síndrome de Marfan.

En una segunda fase, para completar el estudio integral y de la familia, sería el de identificar en hermanos y padres alteraciones clínicas del síndrome de Marfan .

MATERIAL Y METODOS .

Se realizó un estudio de serie de casos, retrolectivo, transversal, descriptivo y observacional en el Departamento de Dermatología en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de México.

Se incluyeron expedientes de niños con diagnóstico clínico e histopatológico de síndrome de Marfan que acudieron por primera vez al servicio de dermatología, siendo evaluados de acuerdo a la presencia de manifestaciones cutáneas características de la enfermedad y la asociación con manifestaciones extracutáneas haciéndose comparación con lo reportado en la literatura. Se consideraron como criterios de inclusión los pacientes de uno y otro sexo menores de 16 años de edad con diagnóstico de síndrome de Marfan, excluyéndose los pacientes con expedientes incompletos, realizándose el análisis estadístico por frecuencia simple, estableciendo proporciones, estratificándose los hallazgos clínicos de acuerdo a grupos de edad. La definición de las variables fue la siguiente:

ALTERACIONES DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR:

a) PROLAPSO DE LA VALVULA MITRAL:

Consiste en el desplazamiento anormal de una o ambas valvas de la válvula mitral hacia el atrio izquierdo durante la sístole ventricular. Los síntomas están relacionados en forma directa con la disfunción mitral: algunos, pacientes pueden referir dolor torácico, debido a la isquemia de los músculos papilares por aumento de la tensión a lo que son sometidos al elongarse las cuerdas tendinosas. Así mismo existirá fatiga fácil, intolerancia al ejercicio, disnea, lipotimias, síncope, cefaleas, episodios de isquemia cerebral transitoria, fenómenos ortostáticos y síntomas neuropsiquiátricos. Puede haber un ruido mesosistólico y un soplo regurgitante mitral que puede ser telesistólico, mesotelesistólico u holosistólico según la fase sistólica en donde se produzca la falla de coaptación del aparato mitral.

En el 50% puede haber arritmias supraventriculares siendo la más común la fibrilación atrial por la dilatación del atrio izquierdo secundario a la insuficiencia.

El electrocardiograma puede ser normal o mostrar alteraciones de la repolarización manifestadas por ondas T negativas en las derivaciones estándar inferiores secundarias a la isquemia de los músculos papilares.

La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar diversos grados de cardiomegalia a expensas del atrio izquierdo durante la sístole ventricular 2 mm o más por arriba del anillo mitral. La válvula puede verse gruesa, redundante y con sus cuerdas tendinosas elongadas. Todas las variables serán medidas por escala binaria (presencia o ausencia de estas alteraciones).

b) DILATACION DE LA RAIZ AORTICA.

Se encontrará localizada en los senos de valsalva produciendo dilatación generalizada involucrando la aorta ascendente proximal. Siendo detectado por estudio ecocardiográfico y medido por escala binaria.

c) INSUFICIENCIA AORTICA.

Habitualmente se asocia a lesión válvular mitral. La insuficiencia aórtica produce sobrecarga volumétrica del ventrículo izquierdo con la consecuente dilatación e hipertrofia. El grado de dilatación ventricular izquierda es proporcional al volumen regurgitante, otros factores como el tamaño del orificio regurgitante, la duración de la diástole, las resistencias periféricas, la respuesta del ventrículo izquierdo en la diástole y la perfusión miocárdica son factores igualmente importantes.

La insuficiencia aórtica ligera es considerada cuando el volumen regurgitante es inferior al 25% del gasto por latido; la insuficiencia aórtica moderada tiene un volumen regurgitante entre el 25-50% del gasto por latido y la insuficiencia aórtica grave, el volumen regurgitante es superior al 50% del gasto por latido.

Cuando la regurgitación aórtica es ligera los pacientes son asintomáticos. En la regurgitación moderada existe buena tolerancia, y el paciente evoluciona sin síntomas por un largo período a pesar de la dilatación cardíaca. La insuficiencia aórtica crónica grave es tolerada por poco tiempo y se manifiesta por palpitaciones en reposo, disnea de esfuerzos, habitualmente progresiva.

La insuficiencia aórtica se diagnostica por el soplo diastólico precoz de alta frecuencia, decreciente, mejor audible en foco aórtico.

El estudio radiológico y el electrocardiograma son normales o ligeramente alterados en caso de insuficiencia aórtica ligera. En la insuficiencia aórtica moderada o grave, el estudio electrocardiográfico mostrará sobre carga diastólica del ventrículo izquierdo, se caracterizará por ondas S profundas en V1-V2, onda Q profundas seguidas de ondas R amplias y ondas T picudas en V5-V6. Cuando la sobrecarga diastólica es importante, se invierte la morfología de T, que se vuelve negativa y asimétrica.

El mejor método para diagnosticar la regurgitación aórtica es el Doppler codificado a color en cuanto al conocimiento de la anatomía de las sigmoideas aórticas y la aorta ascendente y cuantifica la severidad de la regurgitación y la función ventricular izquierda.

ALTERACIONES OFTALMOLOGICAS:

b) MIOPIA.

El síntoma principal es la visión borrosa de lejos, los niños tienden a mantenerse cerca de los objetos, siendo común el fruncir el seño y guiñar los ojos para mejorar la agudeza visual, siendo evaluado por dioptrias.

c) MEGALOCORNEA.

Anomalia del desarrollo en la que el diámetro corneal es mayor de 13mm, evaluándose mediante exploración oftalmológica.

d) DISLOCACION CONGENITA DEL CRISTALINO.

Patología detectada por exámen oftalmológico, observando el cristalino en posición anormal con grado variable en la afección visual. La visión es borrosa, en especial si el cristalino está luxado por fuera de la línea de visión. Si la luxación es parcial, se podrán apreciar, a través de la pupila, el borde del cristalino y las fibras zonulares que lo mantienen en su sitio. Si la luxación es parcial y el cristalino es transparente, el pronóstico visual es favorable ya que a menudo se complica con catarata.

e) IRIDODONESIS.

Clinicamente se observaran movimientos ondulantes del iris debido a la pérdida de soporte del cristalino.

ALTERACIONES DEL SISTEMA ESQUELETICO :

a) DOLICOESTENOMELIA.

Clinicamente se detectará por la presencia de extremidades largas y estrechas teniendo la brazada mayor que la estatura complementándose con la medición de los segmentos, y medidos por escala de tipo binaria.

b) ARACNODACTILIA.

Clinicamente la encontraremos en manos las cuales seran largas, estrechas con dedos afilados y muy largos con flexión permanente de los mismos; siendo complementado por estudio radiográfico para medir el índice metacarpiano usando escala binaria.

c) XIFOESCOLIOSIS.

A la exploración física se distinguiran las curvaturas estructurales y no estructurales; midiendose por estudio radiográfico en donde se medirá el grado de curvatura de la columna considerándose entre 30 a 40 grados.

d) PECTUM EXCAVATUM.

Clinicamente encontraremos deformidad de la caja torácica, debido al excesivo crecimiento longitudinal de las costillas produciendo asimetría torácica con incremento en el diámetro anteroposterior.

e) TALLA ALTA.

Se aplicará cuando la estatura de un individuo se situa por arriba de dos desviaciones estándar del promedio para la población de la misma edad y sexo o se encuentra por arriba de la percentila 97, teniendo en cuenta las características del crecimiento y desarrollo de los familiares de primero y segundo grado; así como también algunas de las tres siguientes categorías: genética, ambiental y endócrina.

ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS :

a) ESTRÍAS ATROFICAS.

Por exploración física, por la presencia de estrías cutáneas distribuidas en áreas del pectoral, deltoides, caderas y muslos, las cuales tendrán la característica de ser longitudinales con cambios de coloración: midiéndose a través de escala binaria.

b) HIPERELASTOSIS

Clinicamente se catalogará como hiperextensibilidad de la piel, siendo laxa y abundante dando un aspecto senil; lo cual será demostrado por la existencia de piel hiperextensible confirmándose por estudio histopatológico.

RESULTADOS .

Se evaluaron trece pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de síndrome de Marfan de los cuales la edad al diagnóstico se realizó en el 92.3% en la etapa de preescolar, excepto un caso (7.7%) que fué referido tempranamente en etapa neonatal, encontrándose que la edad promedio de identificación de esta enfermedad fue de 6.1 años, siete pacientes fueron femeninos y seis masculinos (tabla 1).

En cinco pacientes (38.5%) existían antecedentes hereditarios de síndrome de Marfan y el resto (61.5%) se consideró mutación de novo (tabla 2).

El estudio histopatológico sólo se realizó en ocho pacientes (61.5%), en los cuales, histológicamente se encontraron tres tipos de alteraciones :

- 1.- Ausencia de fibras elásticas en tres pacientes (37.5%)
- 2.- Disminución de fibras elásticas en cinco pacientes (62.5%)
- 3.- Fragmentación de fibras elásticas en ocho pacientes (100%)

Los trece pacientes presentaron alteraciones cutáneas manifestadas por hiperlaxitud cutánea.

Las manifestaciones extracutáneas se describen en la tabla 2. Las anomalías cardiovasculares se encontraron en seis pacientes (46.1%), cinco fueron mujeres (83.3%) y sólo uno del sexo masculino, cuyas edades fueron de 13 a 6 años y sólo uno en etapa neonatal a la edad de 28 días de vida.

Las alteraciones cardiovasculares detectadas fueron :

Dilatación de la raíz aórtica en cinco pacientes y en tres pacientes prolapso de la válvula mitral con dilatación aórtica.

Las manifestaciones esqueléticas se encontraron en 100% de los casos, encontrándose talla alta e hiperlaxitud articular y en ocho pacientes (61.5%) se encontró aracnodactilia .

Oftalmológicamente se encontró que tres pacientes (23%) presentaban subluxación del cristalino además en un sólo un paciente presentaba megalocórnea, todos estos pacientes se encontraban en edad escolar.

DISCUSION:

Existen en la literatura algunos trabajos sobre casos familiares de síndrome de Marfan, que han permitido apoyar una etiología hereditaria de dicho padecimiento; Cistulli y Morse al revisar los reportes existentes determinan que el 60-75% de los pacientes tienen historia familiar del padecimiento (6,7), quizás porque no se logró revisar por completo los restantes. En nuestro estudio existe el 61.5% de los casos con antecedentes familiares negativos de la enfermedad, sin embargo, en el resto existen antecedentes familiares de la enfermedad, sugiriendo que en el mayor porcentaje se debe a mutación de novo. De la revisión realizada por Pyeritz, no se encontró diferencia en relación al sexo, observándose una incidencia similar en los pacientes encontrados en nuestra revisión (4,6,16).

El síndrome de Marfan se ha referido como un padecimiento multisistémico:

Se ha mencionado que entre el 80% de los pacientes con el padecimiento presentan manifestaciones sistémicas asociadas a alteraciones dermatológicas (11,12).

La afección cutánea se encuentra presente en más del 70% de los casos reportados, en la presente serie de casos con síndrome de Marfan en todos los pacientes la presentaron siendo menor a lo reportado en nuestro trabajo. Este tipo de afectación se presenta desde el nacimiento, sin embargo, pueden hacer aparición durante los primeros años de vida, persistiendo de forma indefinida (20,31).

De las manifestaciones extracutáneas, éstas constituyen un capítulo importante por su frecuencia (80%), según Pyeritz; siendo la más frecuente la dilatación aórtica dentro de otras. En nuestros casos presentados el 46.1% de los pacientes presentaron alteraciones cardiovasculares, sin embargo, no existe un seguimiento amplio de todos los pacientes, por lo que no podemos relacionar la frecuencia de estos hallazgos con los reportes previos.

La afección al aparato ocular se encuentra en un tercio de los pacientes de la serie de Pyeritz; sin embargo, las manifestaciones asociadas encontradas en nuestros pacientes es de 23%; hasta el momento, en presencia de subluxación del cristalino y megalocórnea en los pacientes, siendo la primera la más comúnmente encontrada por los autores así como también las más frecuentemente encontrada en nuestro estudio.

Las manifestaciones del sistema esquelético son las más frecuentemente reportadas, entre un 80-90% de los casos reportados por en la literatura (15,16,17,18). En nuestro estudio encontramos que la afección al sistema esquelético fué la predominante en 100% de los casos.

Es muy probable que la incidencia real del padecimiento sea mayor, sobre todo por la existencia de casos que se presentan a través de generaciones, así como de mutaciones espontáneas que en la mayoría de este estudio ha acontecido.

El diagnóstico clínico debe establecerse ante la historia familiar y la presencia de alteraciones características a nivel de piel, así como las esqueléticas que se manifiestan en etapas tempranas de la vida e incluso en el período neonatal que son la base para la detección temprana de la patología y con ello iniciar la búsqueda de lesiones sistémicas asociadas, ya que las alteraciones cutáneas son datos característicos de las diselasosis que pueden ser letales cuando se asocian a alteraciones sistémicas como las que se presentan a nivel cardiovascular; teniendo en cuenta que el pronóstico será determinado de manera fundamental por las alteraciones a otros órganos y la intensidad de ellas modificará el curso de la enfermedad, sabiendo que no existe tratamiento específico para la enfermedad quedando como último recurso el asesoramiento genético a la familia tanto padres, hermanos e hijos ya que como se mencionó anteriormente tiene carácter autosómico dominante, pero en nuestros reportes encontramos con mayor frecuencia mutaciones espontáneas.

Es importante señalar que el asesoramiento genético a los padres con un hijo con síndrome de Marfan el riesgo de tener un nuevo producto con esta alteración es del 50% cuando se trata de herencia autosómica dominante y en los casos de mutación de novo la probabilidad es igual al de la población en general. Los niños con síndrome de Marfan tienen 50% de probabilidades de transmitir la enfermedad a sus descendientes.

TABLA 1

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

EDAD	Num.	%
Neonatal	1	7.7
Lactante	2	15.4
Preescolar	5	38.4
Escolar	5	38.4
SEXO		
Masculino	6	46.1
Femenino	7	53.8

TABLA 2.

GENETICA		
Mutación de novo	8	61.5
Herencia Autosómica Dominante	5	38.4

TABLA 3.**ALTERACIONES SISTEMICAS**

TIPO	Num.	%
OFTALMOLOGICAS		
Subluxación del cristalino	3	23
Megalocórnea	1	7.7
ESQUELETICAS		
Talla alta	13	100
Hiperlaxitud articular	13	100
Aracnodactilia	8	61.5
CARDIOVASCULAR		
Dilatación aórtica	5	83.3
Prolapso de la válvula mitral	3	50

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Schott GD. The extent of man from vitruvius to Marfan. *Lancet* 1992 ; 340 : 1518-20.
- 2.- Yellin A,Shiner RJ, Lieberman. Familial multiple bilateral pneumothorax associated with Marfan syndrome. *Chest* 1991;100:577-8.
- 3.- Cistulli PA,Sullivan CE.Sleep-Disordered breathing in Marfan's syndrome.*Am Rev Respir Dis* 1993;147:645-8.
- 4.- Morse RP, Rockenmacher S, Pyeritz RE, et al. Diagnosis and Management of infantile Marfan syndrome. *Pediatrics* 1990;86:888-95.
- 5.-Gasner Ch. The joining circles. *Am J Med Genet* 1993;47:136-42.
- 6.- Harris R. Medical genetics. *BMJ* 1991;303:977-9.
- 7.- Tayel S, Kurezynski TW, Levine M, et al. Marfanoid Children *AJDC* 1991;145:90-3.
- 8.- Buntinx IM,Willems PJ,Spitcael SE, et al. Neonatal Marfan syndrome with congenital arachnodactyly, flexion contractures, and severe cardiac valve insufficiency. *J Med Genet* 1991;28:267-73.
- 9.- Raghunath M, Superti-Furga A, Godfrey M, Steinmann. Decreased extracellular deposition o fibrillin and decorin in neonatal Marfan syndrome fibroblasts. *Hum Genet* 1993;90:511-15.
- 10.- Milewicz MD, Duvic M.Severe neonatal Marfan syndrome resulting from a the novo 3-bp insertion into the fibrillin gene on chromosome 15. *Am J Hum Genet* 1994; 54:447-53.
- 11.- Young I. Understanding Marfan's syndrome. *BMJ* 1991;303:1414-15.
- 12.- Tsipouras P, Devereux RB. Marfan syndrome:genetic basis and clinical manifestations. *Semin Dermatol* 1993;12:219-28.
- 13.- Besser TE, Potter KA, Bryan GM, Knowlen GG. An animal model of the Marfan syndrome.*Am J Med genet* 1990;37:159-65.
- 14.- Lalatta F, Livini E, Selicorni A et al . X-linked mental retardation with marfanoid habitus: First report of four italian patients. *Am J Med Genet* 1991;38:228-32.
- 15.- Tsipouras P, Sarfarazi M, et al . Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lntis,and congenital arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosoma 15 and 5 . *N Engl J Med* 1992;326:905-9.
- 16.- Pyeritz RE, Francke U.Conference report the second international symposium on the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1993;47:127-35.

- 17.- Huggon IC, Burke PJ, Talbot JF. Contractural arachnodactyly with mitral regurgitation and iridodonesis . Arch Dis Child 1992;24:317-19.
- 18.- Bistitzer T, Fried K, Lahat E, Dvir M, Golberg M. Congenital contractural arachnodactyly in two doubles second coupling .Clin Genet 1993;47:136-42.
- 19.- Teien D, Finley JP, Murphy D, et al. Idiopathic dilatation of the aorta with dissection in a family without Marfan syndrome . Acta Paediatr Scand 1991;80:1246-9.
- 20.- Viljoen D, Baighon P, Marfan syndrome: a diagnostic dilemma. Clin Genet 1990;37:417-22.
- 21.- Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE. Immunohistological abnormalities of microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. N Engl J Med 1990;323:152-9.
- 22.- Farah MG, Suneja R. Diagnosis of circumferential dissection of the ascending aorta by transesophageal echocardiography. Chest 1993;103:291-92.
- 23.- Superti-Furga A, Raghunath M, Willems PJ. Deficiencies of fibrillin and decorin in fibroblast cultures of a patient with neonatal Marfan syndrome. J Med Genet 1992;29:875-8.
- 24.- Hulten MA, Gould CP, Goldman AS, Waters JJ. Chromosome in situ suppression hybridisation in clinical cytogenetics. J Med Genet 1991;28:577-82.
- 25.- Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, et al . Location on Chromosome 15 of the genedefect causing Marfan syndrome. N Engl J Med 1990;323:935-9.
- 26.- Alpert BS, Reed CM, Ward J, Pyeritz RE .Second international symposium on the Marfan syndrome.Am J Med Genet 1993;47:143-60.
- 27.- Cistulli PA , Sullivan CE. Sleep disorders in Marfan's syndrome. Lancet 1991; 337:1359-60.
- 28.- Nelle M, Troger J, Ruprath GM, Bettendorf M. Metacarpal index in Marfan's syndrome and in constitutional tall stature. Arch Dis Child 1994;70:149-50.
- 29.- Cohen PR, Milewicz DM. Dolichonychia in a patient with the Marfan syndrome. J Dermatol 1993; 20:779-82.
- 30.- Shares J, Berger KR , Murphy EA, Pyeritz RE . Progression of the aortic dilatation and the benefit on long-term betaadrenergic blockade in the Marfan's syndrome. N Engl J Med 1994;330:1335-41.
- 31.- Gilchrist MD. Marfan syndrome or Marfan-Like connective tissue disorder. Am J Hum Genet 1994;54:553-4.
- 32.- Yeowell HN, Marshall MK, Walker LC , Ha V, Pinnel SR . Regulation of lysys oxidase mRNA in dermal fibroblast from normal donors and patients with in heredited connective tissue disorders. Arch Biochem Biophys 1994;308:299-305.