

EL SÍNDROME DE MARFAN

Marfan: una enfermedad multifacética

El Síndrome de Marfan es uno de los trastornos más comunes del tejido conectivo, que es el que funciona como sostén de los demás tejidos del cuerpo. Según cifras de Estados Unidos, lo padece uno de cada 5.000 individuos. Este síndrome, que afecta principalmente los ojos, el esqueleto, el corazón y los vasos sanguíneos, toma su nombre del pediatra francés Antoine B. Marfan, quien en 1896 describió una paciente de 5 años de edad, que poseía las características más frecuentes de esta enfermedad: extremidades desproporcionadamente delgadas y largas, desarrollo muscular insuficiente y curvatura de la columna vertebral. En este tipo de enfermos también pueden observarse articulaciones muy flexibles, miopía y enfermedades de las válvulas cardíacas, entre otras anomalías.

Si bien no se ha encontrado una cura definitiva para el Síndrome de Marfan -que implicaría reparar el gen que lo causa- existen notables avances en el tratamiento de niños y adultos afectados. Si se tienen sospechas del padecimiento de la enfermedad es importante someterse cuanto antes a la evaluación de un grupo multidisciplinario de especialistas que pueda detectarla a tiempo y tratarla en todos sus aspectos.

Una anomalía transportada por los genes

Los genes son como pequeños chips que contienen toda la información de los procesos que suceden en el cuerpo. Estos genes "viven" en el núcleo de nuestras células envueltos en cromosomas. Cada persona hereda la mitad del complemento cromosómico de su madre y la otra mitad de su padre. En esa "base de datos" el padre o la madre puede transmitir al responsable del Síndrome de Marfan: una alteración del gen FBN1, que se encuentra en el cromosoma 15q21. Este gen codifica la fibrilina, que es el constituyente de las microfibrillas que componen la matriz del tejido conectivo, el que, junto con la elastina forma el tejido elástico que se encuentra en la capa media de la aorta y en los ligamentos del sistema músculo-esquelético. En otros tejidos las microfibrillas se encuentran aisladamente, como en el tejido suspensorio del cristalino en el ojo.

La mutación del gen se puede heredar de dos maneras: ya sea porque uno de los padres también está afectado por el síndrome o porque la mutación del gen responsable del síndrome se produce en el espermatozoides o el óvulo. Ésta última causa se da en el 25 al 30% de los casos. Cuando uno de los padres padece el síndrome, existe más de un 50% de probabilidad de que el hijo también lo herede.

La expresión del gen es variable, es decir que una misma familia puede tener diferentes características y presentar distintos grados de gravedad. Se da por igual en hombres y mujeres, razas o grupos étnicos.

La importancia del diagnóstico: cuanto antes, mejor

Aunque el diagnóstico se puede realizar a cualquier edad, el Síndrome de Marfan es difícil de detectar en la infancia debido a que muchos de los niños tienen un peso y una talla que se ubican dentro de los percentiles de normalidad. Además, muchas de las demás alteraciones que conforman este síndrome son de presentación más tardía. Es importante el seguimiento regular de estos pacientes, utilizando tablas antropométricas para establecer el momento en que se separan de las líneas normales de desarrollo y comenzar precozmente

con tratamientos dirigidos a paliar los trastornos esqueléticos, actuar en la modulación hormonal del crecimiento, iniciar la administración de beta bloqueantes, buscar contención psicológica, etc.

No hay un test diagnóstico para el Marfan. En la mayoría de los casos se realiza por la evaluación clínica. Existen tests en biología molecular que son auxiliares en el diagnóstico, pero no permiten hallar la mutación del gen FBN1 en todos los pacientes con Marfan. Por eso, en la mayoría de los casos, el diagnóstico se hace por el cuadro clínico.

El futuro

Para el futuro quedan algunos interrogantes: ¿Por qué no podemos hallar la mutación? ¿Por qué no todos tienen las mismas características clínicas? ¿Hay alguna droga que pueda evitar el Síndrome de Marfan? Los estudios que se están llevando a cabo en distintos centros de todo el mundo quizá nos den la respuesta en los próximos años.

Algunos consejos para evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida

Una vez que se conoce el diagnóstico se deben establecer normas que ayuden a mejorar la calidad de vida y evitar las complicaciones y comenzar a aplicarlas desde los primeros años de vida. Es necesario que el paciente, tanto pediátrico como adulto, tome medicación betabloqueante para disminuir la fuerza del latido cardíaco y la progresión de la dilatación aórtica. También será necesario que se realice una profilaxis antibiótica en caso de padecer enfermedades de las válvulas cardíacas (véase Medidas de profilaxis).

¿Qué son los betabloqueantes?

Los betabloqueantes son medicamentos (atenolol, propanolol) que evitan el estrés de la pared aórtica y retardan la dilatación. Por ello, todo paciente con síndrome de Marfan debe estar medicado.

Actividad física

Se requiere de un método de ejercicio programado (sin llegar a la extenuación) adecuado a la edad y al estado físico en particular. Deben ser responsables en sus actividades, siempre con el apoyo de sus padres, maestros, profesores de educación física y médicos. Es importante evitar el tabaquismo.

Se recomienda escoger actividades que no condicionen una excesiva elongación de las articulaciones o de la espalda. La natación es la actividad más recomendada. Trabajar con pesos mantiene el tono muscular, pero siempre se debe comenzar con cargas bajas, que se van aumentando progresivamente sin llegar a la extenuación (se debe poder mantener una conversación durante el ejercicio). Para evitar calambres en las extremidades durante la actividad física, es necesario realizar frecuentes maniobras de estiramiento muscular y monitorear el nivel de potasio sanguíneo.

Son muy útiles las actividades de destreza física como la danza, de gran valor aeróbico y bajo impacto y que favorezcan la aceptación de su propia imagen corporal. No es recomendable que los pacientes con síndrome de Marfan participen de deportes competitivos. Otras actividades recomendables para mantener la flexibilidad y aprovechar los beneficios aeróbicos son el ciclismo, el yoga, el pilates y el *stretching* a un nivel recreativo.

Cuidados ortopédicos

La fijación de la columna con el corsé para evitar el aumento de la escoliosis debe comenzar precozmente (antes de los 10 años). La cirugía ortopédica se recomienda para corregir defectos mayores; no es aconsejable como medida preventiva. La natación es aconsejable para ayudar a la corrección de la columna.

Cuidados oftalmológicos

Cuando son niños los padres deben observar a sus hijos: cuando el niño se cae frecuentemente, se atropella los muebles, inclina la cabeza al fijar la vista, se acerca mucho al televisor o al libro, o no puede leer, debe realizar una consulta oftalmológica.

Cuidados cardiovasculares

La dilatación de la aorta puede comenzar en la infancia y derivar en insuficiencia valvular y disección. Aunque esta complicación es infrecuente en niños, se debe monitorear el tamaño de la raíz aórtica y de la válvula para asegurar que su funcionamiento se mantenga dentro de rangos seguros. Las medidas de la aorta deben ser comparadas con las normales para la edad y superficie corporal, por encima de dos veces esos valores, se debe evaluar el beneficio de la cirugía. Estas mediciones deben realizarse regularmente a lo largo de toda la vida para saber si hay progresión o aparición de nuevas alteraciones no solo en la aorta, sino también a nivel valvular.

Por la importancia de dichas mediciones los ecocardiogramas deben ser seguros, con buena definición y realizados por un operador experimentado. El desarrollo de nuevas técnicas de imágenes, como la ecocardiografía tridimensional o la tomografía helicoidal redundarán en beneficio para estos pacientes.

Varios factores influyen en la programación de una cirugía: el tamaño de la raíz aórtica, el incremento de la insuficiencia valvular aórtica y los antecedentes familiares de disección.

El uso precoz de drogas beta bloqueantes ha probado ser una medida eficaz para retardar o disminuir el radio de la pared aórtica, a través de la disminución de la rigidez parietal. La dosis deberá adecuarse a la edad y a la condición individual del paciente. La aparición de mareos o visión borrosa al incorporarse indica que la dosis es demasiado alta.

Cuidados odontológicos

Los métodos preventivos son:

1. Una dieta más equilibrada, con menos hidratos de carbono y sin azúcares, que hacen que la saliva sea más ácida, lo cual incrementa la virulencia de las bacterias
2. Flúor semestral en consultorio, y diario o quincenal en forma de buches
3. Selladores de puntos y fisuras, para la prevención de caries
4. Mejora de la higiene bucal con una técnica adecuada de cepillado
5. Corrección de apiñamientos y disyunciones en edades tempranas con aparatología removible (ortopedia) o bien en la pubertad con aparatología fija (ortodoncia) y así evitar las cirugías.

¿Cómo afecta cada órgano el Síndrome de Marfan y cómo es el tratamiento en cada caso?

A pesar de que no existe una cura para el Síndrome de Marfan, es posible prevenir o tratar algunas de sus complicaciones y mejorar de esta forma la expectativa de vida. Haciendo clic en cada una de las opciones, puede informarse acerca de las complicaciones que causa en distintos órganos:

El corazón

Casi todas las personas con Síndrome de Marfan sufren de alguna alteración en el corazón o en el sistema cardiovascular como el prolapso de válvula mitral, el aneurisma de aorta o, en casos más graves, la disección aórtica.

Prolapso de válvula mitral

Los pacientes con Marfan suelen tener válvulas cardíacas de forma y tamaño anormales. La válvula mitral específicamente suele ser más grande que el orificio que debe cubrir. Como resultado, se desplazan hacia la parte superior del corazón (aurícula), lo cual puede llevar al cierre inadecuado de la válvula. Es más común en mujeres. El diagnóstico se hace con un ecocardiograma que muestra una válvula laxa. Cuando su funcionamiento es anormal, se torna insuficiente por dilatación del anillo o por ruptura de cuerdas.

Con un ecocardiograma Doppler se puede determinar la urgencia con la que es necesario realizar una cirugía. Es necesario aclarar que no todos los pacientes que tienen prolapso de válvula mitral llegan a la insuficiencia ni tienen Síndrome de Marfan.

Aneurisma de aorta

La afección cardiovascular más común en el Síndrome de Marfan es la dilatación de la raíz de la arteria aorta. En los pacientes con diagnóstico de Marfan que efectúan controles médicos en forma regular es posible detectar si el diámetro aórtico aumenta rápidamente o si llega a 5,0-5,5 cm y programar con tiempo una cirugía de reemplazo de la aorta ascendente. El procedimiento puede realizarse mediante la reconstrucción de la raíz aórtica, con lo cual se preserva la válvula o, si la válvula está muy enferma, mediante el reemplazo de la raíz de la aorta y de la válvula. Las estadísticas señalan que en ese caso el tratamiento quirúrgico es exitoso en el 98% de los casos.

Todos los pacientes con Síndrome de Marfan deben realizarse ecocardiogramas periódicos y controlar el diámetro de su aorta.

¿Por qué se dilata la aorta?

La aorta es una arteria que recorre todo el cuerpo. Está formada por tres capas o partes: la íntima, la media y la adventicia. La capa media está formada por fibras elásticas. En el Síndrome de Marfan está debilitada genéticamente.

Ante el permanente estrés que sufre la arteria, esta se dilata y forma el aneurisma de aorta. Cuando la capa media se fisura se produce la disección de la aorta, que requiere tratamiento quirúrgico de urgencia.

Diseción de la aorta

Antes de que se practicara la cirugía de aneurisma de aorta los pacientes morían prematuramente por ruptura de la aorta, frecuentemente en la tercera década de la vida. La expectativa de vida se prolongó a partir de 1968, cuando Bentall y De Bono introdujeron el procedimiento de reemplazo del aneurisma por un tubo con válvula y con un implante de las coronarias al tubo.

Los resultados de la cirugía de urgencia (aneurisma disecante) han progresado bastante, aunque siguen siendo sustancialmente inferiores a los de la cirugía programada. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en muchos casos de urgencia no es posible realizar la cirugía a tiempo, con lo cual las consecuencias pueden llegar a ser fatales, de ahí la importancia de un diagnóstico oportuno .

Es recomendable que las variantes en el tratamiento quirúrgico sean efectuadas por equipos con experiencia en el síndrome.

Los pulmones

A nivel respiratorio las manifestaciones del Marfan son tanto primarias (propias del pulmón) como secundarias.

Entre las alteraciones primarias del pulmón se sabe que los pacientes con síndrome de Marfan tienen mayor riesgo de sufrir neumotórax (compresión del pulmón por entrada de aire en la pleura): esta manifestación es aguda y se manifiesta como falta de aire, dolor de un solo lado y a menudo requiere drenaje mediante una cirugía menor con la colocación de un tubo pleural.

Las complicaciones secundarias se dan por dos formas de alteración de la caja torácica:

- presencia de cifoescoliosis
- alteración de las costillas por la presencia de ***pectum excavatum o carinatum***.

Otra alteración del aparato respiratorio que se ve en el Marfan es el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Esta alteración hace que el paciente no pueda respirar durante el sueño por obstrucción de la vía aérea alta. Para el diagnóstico del SAOS se debe realizar un estudio llamado ***polisomnografía***, que estudia el sueño del paciente durante la noche.

Por todas estas manifestaciones antes mencionadas, los pacientes con síndrome de Marfan, además de no fumar, deben realizar controles con un neumonólogo, ya que aunque no son características habituales de la enfermedad, estas alteraciones pulmonares pueden ser graves si pasan inadvertidas. Con estudios de función pulmonar (***espirometría***) y una tomografía de tórax se realiza el diagnóstico de la mayoría de las complicaciones antes mencionadas.

Los ojos

Los aspectos más comunes que hallamos en los ojos del paciente con Marfan son:

- Miopía (error en la refracción)
- Curvatura corneal aplanada
- Subluxación de cristalino (se manifiesta como una imposibilidad para ajustar la visión fina)

- Precoz comienzo de catarata (40-50 años)
- Glaucoma
- Estrabismo
- Desprendimiento de retina

El 65% de los pacientes con Síndrome de Marfan tiene subluxación de cristalino. Es raro encontrarlo en el nacimiento y es más común a la edad de 10 años. El examen con lámpara de hendidura es necesario para identificar la subluxación de cristalino. La miopía y el astigmatismo siguen en importancia. Un 35% padece de glaucoma antes de la edad común en la que usualmente se contrae.

Tratamiento

Los defectos oculares se pueden corregir con lentes de contacto o anteojos, pero si hay subluxación del cristalino será necesaria una cirugía. En este caso, es conveniente esperar hasta la adolescencia -siempre y cuando sea posible y lo considere el especialista-, cuando el desarrollo del ojo se haya completado. La cirugía consiste en la introducción de un lente intraocular.

La catarata también puede operarse con alta tasa de éxito. Sin embargo, la cirugía de córnea con láser está contraindicada en estos pacientes.

Se recomienda efectuar un examen oftalmológico y toma de presión intraocular una vez al año.

La cavidad bucal

No ha habido hasta el momento avances científicos importantes en lo que respecta al Síndrome de Marfan. La primera publicación conocida data de 1966 (Nally FF. The Marfan Syndrome: report of two cases. Dublin Dental Hospital and Royal College of Surgeons). En este informe el autor observó clínicamente características como paladar profundo, posiciones dentarias incorrectas, etc. asociado con imperfecciones en las estructuras dentarias (esmalte y dentina).

Los pacientes con Síndrome de Marfan presentan rasgos distintivos. En su rostro predomina el eje vertical (cara alargada y delgada) y poco desarrollo de los pómulos. Como características bucales presentan:

- Articulación temporomandibular (ATM), que es la articulación de la mandíbula con el cráneo (posee gran elasticidad e iguala a la de las piernas y los brazos. En algunos pacientes esta elasticidad puede ocasionar dolores, ruidos o trabas articulares.)
- Piezas dentarias apiñadas y en posiciones incorrectas
- Paladar profundo y comprimido
- Relación incorrecta entre el maxilar superior y el maxilar inferior, debido a lo cual se observan escalones dentarios

El esqueleto

El Síndrome de Marfan también afecta el esqueleto y sus ligamentos de soporte, por ende también a la masa muscular relacionada. Las malformaciones óseas pueden tener distintos grados de gravedad. Se deben a las alteraciones que se producen en el tejido conectivo que forma parte de los ligamentos de sostén. La constante distensión de los ligamentos explica que los pacientes sufran de escoliosis, cifosis, pies planos, etc.

El paciente con Marfan puede presentar:

- **Escoliosis:** Es la curvatura de la columna en forma de "S" o espiralada de las vértebras debido a ligamentos anormales y al rápido crecimiento de los niños con Síndrome de Marfan. Solo el 50% desarrolla escoliosis y solo un tercio de estos requiere tratamiento. Si durante la niñez no desarrolla escoliosis raramente se padezca en la adultez. El diagnóstico se realiza con un examen físico y una radiografía de la columna (espinografía), donde se puede ver el grado de compromiso midiendo el ángulo formado entre las dos vértebras más inclinadas. La escoliosis puede ser leve moderada o severa según el ángulo formado:
 - 20° se considera leve: raramente requiere tratamiento, solo la recomendación de realizar ejercicio físico como la natación
 - 20°-40° se considera moderado: aumenta la posibilidad de que aumente en la adultez. Estos niños o adolescentes (en general tienen entre 14 y 16 años) deben usar corsé y realizar ejercicio físico recomendado.
 - >40° se considera una escoliosis grave: requiere tratamiento quirúrgico que fije la columna con placas metálicas para que no siga encorvándose la columna. La progresión de la escoliosis produce insuficiencia pulmonar restrictiva. Los test pulmonares determinan el grado de restricción. Si está asociado con asma o enfisema puede empeorar la función pulmonar generando mayor restricción.
- **Cifosis:** Es una exageración de la curvatura de la columna mediante la cual se torna más convexa. El tratamiento es similar al de la escoliosis.
- **Espondilolistesis:** Es el desplazamiento de una vértebra sobre otra especialmente en la columna inferior.
- **Pectum excavatum:** Es el hundimiento del esternón. Puede ocurrir en diferentes grados y se observa más frecuentemente en los adultos que en los niños. En los casos más graves puede comprometer la respiración especialmente cuando está asociado al compromiso de la columna, el corazón o el pulmón. El tratamiento es quirúrgico en los casos más graves y consiste en levantar el esternón y las costillas y colocar una barra de metal para sostenerlo. El resultado de esta cirugía es de un alto éxito.
- **Pectum carinatum:** Es la protusión del esternón hacia fuera. El tratamiento es quirúrgico pero solo se practica por razones estéticas, ya que este problema no causa complicaciones.

El cuadro clínico es semejante en todas las malformaciones: dolor, en diferentes grados, de espalda, brazos, piernas o pies.

Tratamiento

Es la prevención del empeoramiento de las deformidades óseas con ejercicios permitidos (bicicleta, natación, yoga), el corsé y la analgesia para los diferentes dolores. Una consulta a tiempo impedirá el progreso de las deformidades.

Ectasia dural

La duramadre, la membrana que recubre la médula espinal, también está formada por tejido conectivo. En los pacientes con Marfan se dilata o se distiende y provoca desde un simple malestar en la región lumbosacra hasta dolor abdominal y debilitamiento en los miembros inferiores. El diagnóstico se realiza por resonancia magnética o tomografía.

Aspectos psicológicos del Síndrome de Marfan

Toda enfermedad crónica compromete el proyecto de vida de un sujeto. El paciente con Marfan tiene en su desarrollo síntomas que modifican su vínculo familiar y social y, a su vez, producen limitaciones físicas con eventuales consecuencias emocionales. Es necesario entonces un abordaje interdisciplinario.

El Síndrome de Marfan afecta principalmente la imagen corporal, lo cual juega un papel importante en la etapa de la niñez y la adolescencia, en que se afianza la autoestima.

Si al crecimiento exagerado y al aspecto físico diferente se le suman limitaciones orgánicas como dificultades en la visión, en el aparato locomotor y cardiológico se pueden generar respuestas psicológicas diversas que estarán relacionadas con la estructura psíquica del paciente. El paciente entonces, como dinámica defensiva, transforma su angustia en síntomas psíquicos.

Así como es fundamental el diagnóstico médico temprano, el proceso de aceptación psicológica de la enfermedad debe ser trabajado conjuntamente con profesionales, docentes y los padres para facilitar la concientización y aprender a cuidarse, a realizar controles y a prevenir posibles complicaciones.

La hostilidad, el aislamiento social, la irritabilidad, la depresión y la exclusión pueden ser síntomas manifiestos durante la adolescencia, pero si se trabajó previamente será menos difícil encontrar las causas.

Es muy importante comenzar el diagnóstico psicológico con el grupo familiar. Cuando existen enfermedades de transmisión genética, los padres pueden manifestar frustración, negación, culpa y sobreproteger demasiado a estos hijos con consecuencias sintomáticas en el proceso de separación- individualización y en el funcionamiento de la dinámica familiar.

En cuanto a la problemática del adulto con Síndrome de Marfan, estudios realizados por la Universidad de Pennsylvania demostraron que más del 60% de los pacientes con esta patología siente influencia negativa sobre su calidad de vida. Asimismo de estos 174 pacientes estudiados el 62% mostró preocupación acerca de la transmisión genética de su enfermedad con consecuencias en la toma de decisión acerca de la posibilidad de tener hijos. Asimismo manifestaron deterioro en la calidad de su vida sexual que, no tendría por qué no ser plena.

En conclusión, el trabajo psíquico con pacientes con Síndrome de Marfan debe orientarse fundamentalmente a favorecer el proceso de elaboración de las limitaciones físicas y el desarrollo de recursos adaptativos y compensatorios que lo ayuden a insertarse activamente en la sociedad y le permitan concretar sus proyectos personales.