

EL SÍNDROME DE MARFAN

Edición en español

Dr. Reed E. Pyeritz
Enf. Cheryll Gasner

Atención: Este texto está desactualizado. Se publica por su valor histórico, y no sustituye, de ninguna manera, el consejo, tratamiento y/o diagnóstico de los profesionales de la salud.



Título:

EL SÍNDROME DE MARFAN

Edición en español

Autores:

Dr. Reed E. Pyeritz

Enf. Cheryl Gasner

Revisión de los doctores:

Arturo Espinosa

Carlos Pineda

Traducción del inglés:

Adriana Ahedo

Adaptación de esta versión:

Javier Guerra

Para:

Mundo Marfan Latino

Primera edición en español es_MX – México:
enero de 2002

Edición es_ES – España:
junio de 2008, septiembre 2013

SOBRE LOS AUTORES

Reed E. Pyeritz

Fue el fundador del grupo de apoyo que se convirtió en la **Fundación Nacional de Marfan** de Estados Unidos, y siempre ha sido miembro de su grupo profesional de consejeros. El Dr. **Pyeritz** es profesor de genética, medicina y pediatría de la **Universidad MCP Hahnemann** y director del **Centro Médico Genético del Hospital General Allegheny**.

Cheryl Gasner

Es enfermera y Coordinadora de Enfermería del **Centro de la Universidad de Stanford para el Síndrome de Marfan y desórdenes relacionados con el tejido conectivo**, en Stanford, California. Se le diagnosticó Marfan en 1961. Fue la secretaria fundadora de lo que posteriormente sería la **asociación americana de Marfan**. Ha recibido varios premios y reconocimientos por su labor.

ÍNDICE

SOBRE LOS AUTORES

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN DEL SÍNDROME DE MARFAN

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y SÍNTOMAS

- EL SISTEMA ÓSEO
- LOS OJOS
- EL CORAZÓN Y LOS VASOS SANGUÍNEOS
- LA PIEL
- LOS PULMONES
- EL SISTEMA NERVIOSO
- DISCAPACIDAD
- OTRAS PARTES DEL CUERPO

HISTORIAL FAMILIAR Y HERENCIA

- GENÉTICA
- ¿A QUIÉNES AFECTA EL SÍNDROME?

LA CAUSA DEL SÍNDROME DE MARFAN

- TEJIDO CONECTIVO
- MICROFIBRILLAS
- LOS GENES DE LA FIBRILINA
- ¿CÓMO SURGE EL SÍNDROME?

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE MARFAN

- EXÁMENES, PRUEBAS Y PROCEDIMIENTOS
- EL USO DEL GEN DE LA FIBRILINA PARA DIAGNOSTICAR EL SÍNDROME DE MARFAN

ASPECTOS PSICOLÓGICOS Y SOCIALES

- REACCIONES COMUNES EN ADULTOS AFECTADOS POR SÍNDROME DE MARFAN
- REACCIONES COMUNES DE PADRES QUE TIENEN UN HIJO CON EL SÍNDROME
- INFORMAR A LA FAMILIA ACERCA DEL SÍNDROME DE MARFAN
- INFORMANDO A LOS NIÑOS DEL SÍNDROME DE MARFAN
- REACCIONES DE JÓVENES Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME DE MARFAN

TRATAMIENTO

- ¿EXISTE UNA CURA?
- TRATAMIENTO DEL SISTEMA ÓSEO
- TRATAMIENTO DE LOS OJOS
- TRATAMIENTO DEL CORAZÓN Y LA AORTA

TRATAMIENTO DE OTROS APARATOS Y SISTEMAS

- LOS PULMONES. EL SISTEMA NERVIOSO. LA PIEL. LOS DIENTES
- APRENDIZAJE Y COMPORTAMIENTO
- ¿ES NECESARIO MEDICARSE?

INFORMACIÓN GENERAL PARA EL CUIDADO DE MARFAN

- CUIDADO MÉDICO RUTINARIO
- PRONÓSTICO
- ESTILO DE VIDA
- ACERCA DE TENER HIJOS

INVESTIGACIONES DEL SÍNDROME DE MARFAN

- INVESTIGACIONES CLÍNICAS
- INVESTIGACIONES EN GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

INTRODUCCIÓN

Este libro está dedicado a todas aquellas personas interesadas en saber más acerca del Síndrome de Marfan. Esta edición fue elaborada por personas afectadas por este trastorno médico, a fin de reflejar sus preocupaciones y dudas más importantes. El vocabulario se eligió evitando la terminología médica, aunque algunas palabras y frases de las descripciones médicas, de sus informes o de sus publicaciones, fueron escritas manteniendo su terminología. La experiencia de una gran cantidad de pacientes con Síndrome de Marfan, familiares y profesionales médicos se ha plasmado en este libro. Se ha hecho el esfuerzo de minimizar los prejuicios y especulaciones alrededor de este trastorno. Sin embargo, pueden surgir diferentes opiniones en algunos de los temas considerados en estas páginas, por lo que los editores agradecerán cualquier aportación de aquellos que deseen contribuir a la mejora de la próxima edición.

DEFINICIÓN DEL SÍNDROME DE MARFAN

El Síndrome de Marfan es un trastorno médico clasificado como un desorden hereditario del tejido conectivo. El tejido conectivo es como el pegamento y la armadura del cuerpo, pero también tiene otras funciones importantes, como el desarrollo antes del nacimiento, el crecimiento después del nacimiento, actuar como amortiguador de las articulaciones y permitir el paso de la luz a través del ojo. Todos los órganos tienen tejido conectivo y las manifestaciones del Síndrome de Marfan aparecen en varias partes del cuerpo, principalmente en huesos y ligamentos (el sistema óseo), los ojos (el sistema visual), el corazón y los vasos sanguíneos (el sistema cardiovascular), los pulmones (el sistema pulmonar) y la membrana fibrosa que cubre al cerebro y a la espina dorsal (sistema nervioso). Este trastorno lleva el nombre del pediatra francés, Antoine Bernard-Marfan, quien en 1896 describió el caso de una niña de 5 años cuyos brazos y piernas, dedos de los

pies y de las manos eran desproporcionadamente largos y delgados, su desarrollo muscular era deficiente y la columna vertebral presentaba una curva anormal. Posteriormente, otros médicos describieron a pacientes quienes, además de los cambios similares en el sistema óseo, presentaban también anomalías en los ojos y en otras partes del cuerpo. Desde mediados del siglo XX, para referirse a los individuos que podrían estar afectados por este trastorno se usa el nombre de Marfan.

El término "síndrome" se refiere al hecho de que este grupo de síntomas o cambios físicos ocurren juntos con la suficiente frecuencia como para reconocerlos como una entidad. Como se verá en este libro, esta configuración es muy importante para conocer la naturaleza y las causas de este síndrome, para predecir el desarrollo que seguirán los individuos afectados y las formas de tratamiento que se emplearán.

Hay más de 200 diferentes desórdenes hereditarios del tejido conectivo, incluyendo algunos que se asemejan al Síndrome de Marfan. Se les llama hereditarios porque todos se basan en un error genético (mutación), y dado que los familiares tienen genes en común, estos desórdenes pueden afectar a más de una persona en la familia.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y SÍNTOMAS

EL SISTEMA ÓSEO

Los huesos y ligamentos se ven afectados en muchas y distintas formas. Un individuo con Síndrome de Marfan frecuentemente será alto, delgado y muy flexible. Esta flexibilidad se extiende hasta los pies y tobillos, que con frecuencia carecen de arco (pes planus), rotación interna (pronaación), o ambas. Los brazos, las piernas y los dedos pueden ser desproporcionadamente largos al compararlos con el tórax. La curvatura lateral de la columna vertebral vista de frente (escoliosis) es anormal, es frecuente y puede llegar a ser bastante severa si no se trata.

La columna vertebral vista lateralmente, presenta varias curvas en forma de

S. Las personas con Síndrome de Marfan pueden llegar a tener una o varias de estas curvas más pronunciadas de lo normal.

El hueso del pecho (esternón) puede sobresalir (comúnmente llamado pecho de paloma o "pectus carinatum") o puede estar hundido (pecho en embudo o "pectus excavatum"), debido a un mayor desarrollo de las costillas. El paladar está generalmente muy arqueado y los dientes apiñados. La mandíbula inferior por lo general está hacia atrás (retrógnata), lo que propicia una maloclusión. La cara puede parecer larga y delgada, siguiendo la forma general del cuerpo.

Los pacientes pediátricos frecuentemente tienen los ojos hundidos y parecen ser mayores o más listos que sus hermanos o hermanas de la misma edad que no tienen el Síndrome de Marfan.

LOS OJOS

El 60 ó 70% de las personas afectadas por el Síndrome de Marfan tienen los cristalinos de los ojos subluxados (ectopia lentis). Los cristalinos pueden estar marcadamente descentrados, o tan levemente subluxados que un oftalmólogo no puede detectar el problema, a menos que las pupilas estén totalmente dilatadas con medicamentos en forma de gotas. La subluxación de los cristalinos se presenta muy poco en otras enfermedades, por lo tanto este es un signo determinante del Síndrome de Marfan, pero el defecto más común en los ojos es la miopía. Y aquí también, el problema visual puede ser moderado o bastante severo y es independiente de la subluxación de los cristalinos. Las perforaciones o rupturas de las membranas internas del ojo (desprendimiento de retina) ocurren muy raramente y las personas que con cirugía se les han extraído los cristalinos parecen ser más propensas a los problemas de desprendimiento de retina, aunque esto ha ido disminuyendo conforme han ido mejorando las técnicas de cirugía del cristalino.

EL CORAZÓN Y LOS VASOS SANGÍNEOS

Casi todas las personas, ya sean jóvenes o adultos, que sufren el Síndrome de Marfan, tienen el corazón y los vasos sanguíneos afectados. Las válvulas del corazón son finas valvas que mantienen la sangre circulando en la dirección apropiada. En muchos individuos que tienen Síndrome de Marfan, estas válvulas son de composición y tamaño anormales. En particular, las dos valvas de la válvula mitral son demasiado grandes para la abertura que tienen que cubrir, y el resultado es que dichas valvas se ondulan hacia atrás cuando se contrae la cavidad mayor del corazón (ventrículo izquierdo).

Este movimiento anormal se llama prolapso o insuficiencia de la válvula mitral, y ocurre en, por lo menos, un 75% de las personas afectadas por el Síndrome. Sin embargo, el prolapso de la válvula mitral está presente en el 5% de la población en general, y no es por sí solo suficiente para el diagnóstico del Síndrome de Marfan. En la mayoría de las personas con prolapso, la válvula mitral hace un "clic" o chasquido cuando se desplazan sus valvas hacia atrás. Este sonido se puede escuchar a través de un estetoscopio. Algunas veces, el prolapso sólo puede ser detectado a través de un ecocardiograma, un procedimiento sin dolor, en el que las ondas de sonido de alta frecuencia (ultrasonido) rebotan en el corazón y producen una imagen sonora de cómo se mueven las válvulas. En la mayoría de estos pacientes, la válvula mitral no tiene reflujo. Sin embargo, en casi un tercio de los casos, la sangre regresa hacia atrás a través de la válvula y crea un sonido particular en el corazón (soplo), también fácilmente detectable por el médico.

En muchas personas en las que la válvula mitral permite el reflujo de sangre (regurgitación de la válvula mitral), no se desarrollan síntomas y el corazón compensa bastante bien. Si el reflujo no es mucho, sólo se necesita una terapia mínima. Cerca de un 10% de las personas con Marfan que tienen regurgitación empeoran y desarrollan síntomas, tales como la falta de aire cuando hacen ejercicios físicos o incluso en

descanso, un pulso rápido o irregular (palpitaciones) o cansancio extremo.

El músculo del corazón y los vasos sanguíneos que proveen de sangre al corazón (arterias coronarias) pueden presentar problemas directamente relacionadas con el Síndrome de Marfan, como el mal funcionamiento del músculo del corazón, aunque esto no se ha estudiado adecuadamente. Por lo regular, el músculo del corazón se llega a dañar cuando la válvula ha permitido el reflujo de sangre por mucho tiempo. Por otro lado, las personas con Síndrome de Marfan corren el mismo riesgo que cualquier otra persona de desarrollar endurecimiento de las arterias (arterioesclerosis) y tensión arterial alta (hipertensión), desórdenes que también conducen a enfermedades del corazón. Los vasos sanguíneos incluyen arterias, venas y pequeños capilares. La sangre viaja del corazón a todo el cuerpo por las arterias y regresa al corazón por las venas. El Síndrome de Marfan afecta principalmente a la arteria mayor, la aorta. La aorta surge directamente del ventrículo izquierdo; toda la sangre que se bombea desde el corazón debe pasar primero por esta arteria. Después de pasar por el corazón, la aorta se divide en grandes vasos que llevan sangre oxigenada a todo el cuerpo. La válvula aórtica se localiza entre el ventrículo izquierdo y la aorta, su función es la de prevenir que la sangre que fue impulsada hacia la aorta regrese al corazón.

La pared de la aorta consta de tres partes: una capa interna y delgada (íntima), una capa central, gruesa y elástica (media) y una capa externa y dura (adventicia). En el síndrome de Marfan la capa media es más débil de lo normal.

Año tras año, a medida que la pared de la aorta que soporta el esfuerzo cambiante generado por el latido del corazón, se estira gradualmente, en particular los primeros 5 a 11 cm. arriba de la válvula aórtica (seno de Valsalva). En esta región, el diámetro de la aorta es por lo general de 25 a 35 mm. en el adulto. Conforme el diámetro de la cavidad se ensancha y alcanza un tamaño arbitrario (tal vez cerca de los

50 mm.), los médicos se refieren a esta dilatación como un aneurisma.

A medida que la aorta se ensancha, pueden ocurrir dos cosas:

Primero, que las valvas de la válvula aórtica se estiren, se aflojen y no cierran completamente la aorta. Esto quiere decir que entre latidos, la sangre regresa hacia el corazón (regurgitación aórtica), causando que el ventrículo izquierdo trabaje más para bombear la sangre. Sin tratamiento, el corazón trabaja en exceso y alcanza una etapa llamada insuficiencia cardíaca. En esta etapa, el individuo presenta los mismos síntomas que se presentan en la regurgitación mitral severa y, además, presentan dolor en pecho o desmayos.

Segundo, que conforme la aorta se va ensanchando, puede desarrollarse un desgarro de la pared interna y se extienda rápidamente hacia la débil capa media. Una vez que el desgarro se desarrolla, la fuerza del bombeo de la sangre puede causar que la capa media se separe, formando un segundo canal anormal a través del cual la sangre puede fluir. Este proceso se llama disección y puede estar asociado con un dolor severo del pecho, del cuello, de la espalda o una combinación de dolor en cualquiera de estas partes. Eventualmente, en el borde de este canal anormal, se puede producir una segunda ruptura ya sea hacia adentro, permitiendo que la sangre regrese a la aorta, o muy rara vez hacia afuera, produciendo un desgarro con sangrado hacia el pecho.

La parte inicial de la aorta se agranda hasta un determinado punto en casi todas las personas con Síndrome de Marfan. El ecocardiograma es el método más sencillo para detectar y medir la aorta en esa región. Este ensanchamiento comienza generalmente a temprana edad y se puede detectar mediante el uso de la ecocardiografía en la mayoría de los niños y niñas con el Síndrome de Marfan. Anteriormente, la mayoría de las personas afectadas padecían una complicación seria de la aorta.

Como se expondrá más tarde, existen hoy día tratamientos que pueden preve-

nir estos problemas y evitar complicaciones mayores.

LA PIEL

A cualquier persona le pueden aparecer estrías en la piel (*striae atrophicae*), particularmente como resultado del embarazo o de un marcado aumento o pérdida de peso.

Las personas con Síndrome de Marfan son propensas a presentar estrías, frecuentemente a temprana edad y sin alterar su peso. Las estrías tienden a aparecer en sitios sometidos a tensión, como los hombros, caderas y parte baja de la espalda. Aunque algunas personas se preocupan por la parte estética, las estrías no representan ningún riesgo y no requieren de tratamiento, lo cual es una ventaja porque no hay medios efectivos para prevenirlas o curarlas. Las estrías son de color rojo o morado cuando aparecen por primera vez, pero con el tiempo van perdiendo el color y se vuelven pálidas.

LOS PULMONES

Los pulmones pueden verse afectados de varias maneras: el tejido conectivo es importante para dar estabilidad y elasticidad a los pequeños sacos de aire (alvéolos) en los pulmones.

Casi todos los que padecen Síndrome de Marfan han perdido elasticidad cuando se les compara con personas del mismo sexo, edad, estructura física y con los que fuman. Sin embargo, esto raramente causa algún problema notable.

Por lo regular, las personas con Síndrome de Marfan no son más susceptibles a los problemas de pulmones como asma, neumonía o bronquitis, que la población en general. Algunas personas con Marfan desarrollan enfisema aún sin ser fumadores.

El colapso espontáneo del pulmón (neumotórax) ocurre en aproximadamente en uno de cada 20 casos con Síndrome de Marfan, aproximadamente 50 veces más que en la población en general. Esto puede ocurrir inesperadamente, o después de un simple golpe en el pecho. Los síntomas son una sensación de falta de aire, acompaña-

da de dolor en pecho, que puede ser agudo o moderado y puede modificarse con la respiración. Este es siempre un problema que requiere inmediata atención, pero que rara vez es una amenaza para la vida. Este problema debería ser un fuerte incentivo para que las personas con Síndrome de Marfan eviten por completo fumar.

Se ha detectado que algunas personas con Síndrome de Marfan tienen problemas con la respiración durante el sueño, esto puede ocurrir por diferentes causas. Una podría ser la laxitud del tejido conectivo de las vías aéreas, que se relajan todavía más durante el sueño, y causan una obstrucción parcial al paso del aire.

El síntoma más común de esta alteración del sueño es el ronquido. Sin embargo, este tema no se ha estudiado con detalle hasta la actualidad.

EL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso central, que comprende el cerebro y la médula espinal, está totalmente recubierto por un líquido contenido en una membrana que actúa como mecanismo de defensa (duramadre). Esta membrana está compuesta principalmente de tejido conectivo, es sumamente resistente y firme; se encuentra adosada íntimamente a la cubierta ósea. En el Síndrome de Marfan esta membrana se va estirando con el tiempo, sobre todo en la parte inferior de la médula. Este ensanchamiento (ectasia dural) presiona sobre los huesos de la columna vertebral y los desgasta. La ectasia dural puede llegar a ser tan severa que alcanza a empujar la columna hacia el abdomen, lo que ocasiona dolor en la parte inferior del mismo y se irradia hacia la parte posterior de las piernas. Por lo regular, en casos leves de ensanchamiento no presenta ningún síntoma.

DISCAPACIDAD

Las enfermedades mentales no forman parte de los síntomas del Síndrome de Marfan. Sin embargo, algunos estudios clínicos muestran evidencias de que un porcentaje alto de personas con el Síndrome tienen algún tipo de dificultad de aprendiza-

je, en relación con la media de la población en general. Por lo general, esto no se refleja en el coeficiente intelectual (IQ) de los afectados.

OTRAS PARTES DEL CUERPO

Existe una definitiva predisposición a las hernias inguinales. Estas pueden aparecer en la infancia o posteriormente. Los pacientes que han tenido cirugía en el abdomen son más propensos a desarrollar hernias en la herida, una vez han cicatrizado.

Aunque el tejido conectivo se encuentra presente en todos los órganos, no se han detectado rasgos conocidos en el hígado, los intestinos, el sistema urinario o en el aparato reproductor.

HISTORIA FAMILIAR Y HERENCIA

GENÉTICA

El gen es la unidad fundamental de medida de la herencia; los seres humanos tienen de 50 a 100 mil de ellos, cada uno compuesto de ADN y todos organizados en cromosomas. La mayoría de los genes aparecen en pares. Un miembro de cada par es heredado de la madre y otro del padre. La mayoría de los genes contiene la información para que produzcan proteínas específicas. En cualquier persona afectada por el Síndrome de Marfan, el gen que causa este trastorno puede ser heredado, ya sea del padre o la madre afectados, o por alguno de los dos, que sin estar afectados, presentan una mutación del gen responsable, ya sea en el espermatozoide o en el óvulo. Cerca de 2/4 a 2/3 de todas las personas con Síndrome de Marfan heredaron el gen mutado de alguno de los padres que tienen esta condición. Esto quiere decir que en el caso de 1/4 a 1/3 de ellos, ni el padre ni la madre estaban afectados por este trastorno, por lo tanto desarrollaron el Síndrome de Marfan por una nueva mutación. En tales familias, la edad del padre es mayor con respecto a la de los padres de la población en general; esto sugiere que la mutación espontánea ocurre con mayor frecuencia en las células testiculares, el órgano re-

productor masculino que produce los espermatozoides. Estas mutaciones ocurren constantemente en las células del embrión.

Las mutaciones que causan el Síndrome de Marfan se presentan en 1 de entre 3.000 a 5.000 nacimientos. Cuando ninguno de los padres está afectado, el riesgo de tener otro hijo con Marfan es de 1 entre 20.000. Sin embargo, cuando los médicos analizan la causa, se interesan en lo que el gen hace o no hace para que aparezca el Síndrome: aquí, la respuesta no está aún clara. La mayoría de los investigadores creen que el gen de Marfan produce un cambio en una de las proteínas que le dan fuerza al tejido conectivo, una proteína como la colágena. Dado que el tejido conectivo es tan complejo (hay por lo menos 5 diferentes formas de colágena) y dado que el proceso de desarrollo del tejido conectivo ofrece una variada vulnerabilidad, el descubrimiento del defecto bioquímico básico responsable aún se desconoce. Por esta razón, un médico no puede hacer una prueba de laboratorio que confirme el diagnóstico.

¿A QUIÉNES AFECTA EL SÍNDROME?

Hombres y las mujeres de todas las razas son afectadas de igual forma, y no hay un grupo especialmente propenso a padecer el Síndrome de Marfan. Este trastorno médico aparece en generaciones sucesivas porque cada hijo de un padre afectado tiene el 50% de probabilidad de heredar y de transmitir el gen del Síndrome de Marfan, sin importar si el padre afectado es hombre o mujer. El Síndrome de Marfan es más común de lo que las estadísticas previas han indicado. Aún sabiendo que una persona de entre 3.000 a 5.000 tiene el Síndrome de Marfan, este no es un trastorno común. Sin embargo, visto de otra manera, hay más de 50.000 personas afectadas sólo en Estados Unidos, lo que hace del Síndrome de Marfan uno de los desordenes hereditarios más comunes. Aunque el margen de la frecuencia de aparición del trastorno puede ser excesivamente amplio entre los familiares afectados, pocos, si es que hay alguno, tiene el gen de Marfan y no muestra evidencia del mismo. Por lo

tanto, no hay salto entre generaciones.

Todas estas características son específicas de un tipo de herencia llamada transmisión cromosómica dominante. Dominante quiere decir que basta con que sólo un miembro de la pareja tenga la mutación genética del Marfan para que el trastorno se presente. La otra forma alternativa de herencia es la recesiva, en la que ambos padres deben contener copia de la mutación genética, como en el caso de la anemia de células falciformes y de la fibrosis quística. Otros ejemplos de transmisión dominante son, por ejemplo, la hipercolesterolemia (una de las causas de la elevación severa del colesterol en la sangre), o la neurofibromatosis, varios trastornos que causan pólipos múltiples en el intestino grueso y que predisponen al cáncer, y muchos otros desórdenes hereditarios del tejido conectivo.

Es de mucha ayuda para cualquier familia tener un historial de todos los embarazos y cómo resultaron, los problemas médicos y de salud de los familiares, la edad en que murieron y la causa de la muerte. Para poder hacer una buena evaluación completa del Síndrome de Marfan, se debe realizar una investigación a fondo del historial de la familia.

LA CAUSA DEL SÍNDROME DE MARFAN

Podemos considerar varias causas que originan al Síndrome de Marfan. La más correcta y directa descripción es que un único gen alterado (mutado) causa este trastorno. Teniendo en cuenta que la causa del Síndrome de Marfan es muy compleja, es necesaria una respuesta más amplia.

TEJIDO CONECTIVO

Es mucho más que el pegamento y la armadura del cuerpo. El tejido conectivo está involucrado con todos los órganos y en todas las etapas del desarrollo, desde poco antes del nacimiento hasta la muerte, no importa la edad. El tejido conectivo es diferente en un lugar u otro del cuerpo, y también a lo largo de la vida de los humanos. Alguna vez se pensó que era relativa-

mente simple desde el punto de vista bioquímico, ahora se sabe que el tejido conectivo es extremadamente complejo, y su estudio es un campo de investigación muy interesante en diversas áreas como la embriología, la del cáncer y la farmacología.

El tejido conectivo, que incluye las sustancias entre las células (matriz intracelular), está formado por componentes fibrosos como las fibras de colágeno y las fibras elásticas. Con un sólo componente que se altere se origina un efecto en cascada que afecta a otros componentes y a la función normal del tejido conectivo. Cuando un componente está defectuoso, suceden muchos cambios compensatorios en la estructura y organización de otros componentes. Como resultado, no es posible observar el tejido conectivo bajo el microscopio y saber inmediatamente qué es lo que ha cambiado. En un trastorno como en el Síndrome de Marfan, los componentes del tejido conectivo van a ser defectuosos. El objetivo, durante mucho tiempo, ha sido determinar cuál es la alteración fundamental en el tejido conectivo.

MICROFIBRILLAS

Desde 1950, cuando los científicos empezaron seriamente a estudiar el tejido conectivo, hasta 1991, todos los componentes mayores del mismo fueron sugeridos como responsables del Síndrome de Marfan. Todos resultaron ser incorrectos. Nadie podía relacionar la aorta, que contiene la mayoría de los componentes del tejido conectivo, y el cristalino del ojo, que tiene muy pocos componentes, aunque los dos estuvieran afectados por el Síndrome de Marfan.

Entonces, hace sólo unos años, se completó el rompecabezas. Una de las claves para lograrlo fue la descripción de un componente de la sustancia intracelular llamado microfibrilla, una estructura de apariencia notablemente uniforme, sin importar de qué tejido era aislada y sin importar la función que desempeñaba. Otra clave fue el descubrimiento de la principal proteína de la microfibrilla por el Dr. Lynn Sakai y sus colegas en 1986; llamaron a esta

proteína fibrilina.

Las microfibrillas son estructuras minúsculas en forma de conos. En algunos tejidos, como en la capa media de la aorta y los ligamentos del sistema músculo-esquelético, la microfibrilla es el sustento para las fibras elásticas. En otros tejidos, como en los filamentos del ojo que mantienen al cristalino (zónula) en su lugar, la microfibrilla es independiente de las fibras elásticas. Quizá también existan otras funciones, pues la microfibrilla está presente en casi todo el cuerpo humano.

LOS GENES DE LA FIBRILINA

La causa del Síndrome de Marfan es la alteración del gen (llamado FBN1) que codifica la proteína fibrilina-1. Este gen está en el cromosoma 15 y se descubrió como causa del Síndrome de Marfan en 1991, por medio de varios enfoques científicos. Por ejemplo, los doctores Maurice Godfrey, David Hollister y Lynn Sakai demostraron que la cantidad de fibrilina en los tejidos de las personas con Síndrome de Marfan era menor. Los doctores Peter Byers y Dianna Milewicz demostraron que las células de las personas con el Síndrome de Marfan no producían suficiente fibrilina, o ésta era anormal. El grupo de las Drs. Katariina Kainulainen y Leena Peltonen usaron una técnica llamada análisis de eslabonamiento para asociar el gen que causa el Síndrome de Marfan al cromosoma 15, un descubrimiento confirmado y perfeccionado por los doctores Hal Dietz, Clair Francomano y Reed Pyeritz. Los doctores Cheryl Maslen y Sakai fueron los primeros en clonar el gen de la fibrilina-1, así como el grupo de los doctores Brendan Lee, Petros Tsipouras y Francesci Ramírez. Cada uno de estos 3 grupos asoció el gen de la fibrilina-1 en el mismo lugar en el cromosoma 15, más o menos en el mismo lugar que se sabe contiene el gen que causa el Síndrome de Marfan. Finalmente, con la colaboración de investigadores del hospital Johns Hopkins (Drs. Hal Dietz, Clair Francomano, Garry Cutting y Reed Pyeritz) y del hospital Shriners de Portland (Drs. Lynn Sakai y Cheryl Maslen) se pudo demostrar que las perso-

nas que tienen Síndrome de Marfan presentan mutaciones en el gen FBN1, y que los mismos cambios genéticos no se presentan en personas que no tienen el Síndrome de Marfan.

Desde 1991, cuando se encontró la primera mutación, muchos otros investigadores alrededor del mundo han estado trabajando para entender la bioquímica, la biología de la célula y la genética del Síndrome de Marfan. Laboratorios como el que tienen a su cargo los doctores Uta Francke, Heinz Furthmayer, Cay Kielty; Beat Steinmann y Brian Sykes, junto con los otros anteriormente mencionados, han hecho contribuciones particularmente notables.

La fibrilina-1 es una de las proteínas más grandes que produce el ser humano. En efecto, el gen FBN1 es muy largo y está compuesto de muchas partes diferentes que abarcan una buena parte del cromosoma 15. La fibrilina-2 está codificada por otro gen en el cromosoma 5 (FBN2); las mutaciones en este gen no causan el Síndrome, pero sí una condición relacionada llamada aracnodactilia congénita contractural.

Hasta el momento se han encontrado varios cientos de diferentes mutaciones en el FBN1 del cromosoma 15 en las personas que tienen Síndrome de Marfan. No es sorprendente que todos los que tienen el Síndrome en una familia, tengan la misma mutación. Pero cada paciente o familia estudiado hasta la fecha, (con la rara excepción por la cual la misma mutación ocurrió por casualidad en diferentes familias), han presentado diferente mutación. Encontrar las mutaciones es actualmente muy laborioso y lento, de modo que no suele ser una prueba médica rutinaria. Descubrir mutaciones es un trabajo que pocos laboratorios de investigación en el mundo sigan haciendo.

¿CÓMO SURGE EL SÍNDROME?

Cuando los científicos piensan en la causa del Síndrome de Marfan, en realidad están interesados en lo que el gen mutante de Marfan hace, o deja de hacer, para originar el síndrome. A esto se le llama patogénesis. Para el Síndrome de Marfan, las respuestas aún no son claras.

Lo que está claro es que la respuesta va a dar la clave a otra enorme característica del síndrome de Marfan: la variabilidad o expresión variable. Este término se refiere al hecho de que no todos los afectados por el Síndrome en la familia (parientes que comparten exactamente la misma mutación) tengan exactamente los mismos rasgos y con la misma severidad.

Una razonable especulación es que la fibrilina forma una microfibrilla defectuosa, que a su vez hace que las fibras de la zónula de los ojos se estiren y se subluxen los cristalinos. Entonces, ¿por qué un tercio de todos los que tienen síndrome de Marfan no tienen los cristalinos subluxados?. De igual forma, la fibrilina defectuosa crea fibras elásticas anormales, que son muy importantes, porque estas dan la fuerza a la pared de la aorta. Entonces, ¿por qué algunas personas con mutaciones en el gen de la fibrilina no desarrollan problemas en la aorta, aún en la edad adulta? Existe evidencia de que la fibrilina-1 se produce en la temprana etapa de la vida embrionaria. ¿Qué impacto causa el tener fibrilina defectuosa en el desarrollo del sistema nervioso, pulmones y esqueleto de un feto?

Todas estas preguntas son importantes para comprender al máximo este trastorno, y va a requerir de mucha investigación en los próximos años. Pero hasta que estas preguntas sean contestadas, el avance de mejores formas de diagnosticar, de tratar y de asesorar a los pacientes será muy lento.

DIAGNÓSTICO

EXÁMENES, PRUEBAS Y PROCEDIMIENTOS

El descubrimiento del gen del síndrome de Marfan no hizo más fácil el diagnóstico, excepto en algunas circunstancias. Dado que muchos de los síntomas progresan con la edad, el diagnóstico es más obvio en personas adultas. Los niños, aún los recién nacidos, pueden y deben ser examinados. Por estas razones, la evaluación del diagnóstico debe ser hecha por médicos experimentados en este trastorno. La evaluación debe incluir:

1. Historia médica y familiar detallada.
2. Examen médico completo.
3. Examen detallado de los ojos realizado por un oftalmólogo que use una lámpara de hendidura para observar la subluxación de los cristalinos, después de haber dilatado totalmente la pupila.
4. Electrocardiograma y un ecocardiograma para observar si está afectado el sistema cardiovascular, que frecuentemente no es evidente en un examen físico.
5. Radiografía de tórax, para evaluar los pulmones y para revisar la curvatura de la columna.

Esta serie de pasos son muy importantes, no solo para obtener un diagnóstico eficaz sino para detectar problemas que requieren un control inmediato o tratamiento a largo plazo. Algunos de estos pasos son esenciales para el seguimiento regular de alguien con el Síndrome de Marfan.

EL USO DEL GEN DE LA FIBRILINA PARA DIAGNOSTICAR EL SÍNDROME

Los científicos han desarrollado dos formas principales dentro de la biología molecular para ayudar en el diagnóstico del Síndrome de Marfan. La primera es el análisis por enlace o eslabonamiento, en donde el gen alterado de la fibrilina puede ser rastreado en una familia. La segunda llamada análisis de mutación, en donde se identifica la exacta alteración o mutación, en el gen de la fibrilina. En cualquiera de los dos casos, estas estrategias se pueden usar para identificar a parientes que puedan tener riesgo de padecer este trastorno, antes de que los síntomas aparezcan, o para identificar los riesgos de un embarazo.

Sin embargo, existen ciertas limitaciones. Por ejemplo, está claro que no todas las mutaciones en el gen FBN1 causan el Síndrome de Marfan. Todavía no es posible encontrar la mutación en el FBN1 de cada persona con Síndrome de Marfan, aunque existen evidencias considerables para sugerir que debe de haber una mutación presente. El análisis por enlace es de

mucha ayuda cuando hay parientes afectados que están dispuestos a participar en el estudio, y la mayoría de las familias no son apropiadas para este tipo de exámenes, simplemente porque no hay suficientes personas afectadas que estén vivas (se necesitan al menos 2, y de preferencia, más). Como resultado de todo ello, el diagnóstico del Síndrome de Marfan sigue siendo clínico en muchos casos.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS Y SOCIALES

REACCIONES COMUNES EN ADULTOS

Un adulto que sabe que tiene el Síndrome de Marfan, por lo general es consciente de tener algún tipo de problema de salud, pero sorprendentemente no se le había diagnosticado este tipo de problemas. Ciertos aspectos del síndrome como el ensanchamiento de la aorta, tal vez no se descubran hasta que no se haya hecho el diagnóstico de Marfan y se hayan realizado pruebas específicas tales como un ecocardiograma. Un médico que no esté familiarizado con los recientes adelantos en el tratamiento, puede presentar al paciente un futuro sombrío. El paciente y la familia pueden sentirse frustrados y temerosos por la percepción desesperanzada de la situación y la pérdida repentina de la salud. Debido a la naturaleza genética del Síndrome de Marfan se recomienda que se realicen análisis a los familiares. Como consecuencia del diagnóstico, la persona afectada se enfrenta a dificultades de tipo social, emocional, económico y psicológico. Estos problemas pueden y deben ser superados en un periodo de tiempo determinado.

Es importante que el adulto afectado reciba la información médica correcta acerca del Síndrome de Marfan y que comprenda la necesidad y el beneficio de un cuidado médico apropiado. Es común que el adulto se sienta confundido o incluso aturdido al enterarse del diagnóstico, o que niegue la presencia de este trastorno. La negación puede ser destructiva si con ello se evade el cuidado médico apropiado o si se continúa haciendo las mismas actividades,

como deportes u ocupaciones que requieren de mucho esfuerzo y que puedan ser dañinos. La Asociación Marfan puede proveer apoyo, estímulo e información para el adulto que ha sido recientemente diagnosticado.

REACCIONES COMUNES DE PADRES QUE TIENEN UN HIJO CON MARFAN

Los padres que no están afectados por el Síndrome de Marfan pueden, de todos modos, sentirse responsables de que su hijo tenga dicho trastorno médico, a pesar de que obviamente, no fue un acto intencionado o tan siquiera evitable. Inicialmente, los padres pueden sentirse aturdidos y luego sentirse enojados y tristes. El padre que tiene Síndrome de Marfan puede sentirse todavía más responsable, particularmente si él o ella eran conscientes del riesgo de que sus hijos pudieran heredarlo.

No todos los padres necesitan apoyo terapéutico, pero sí necesitan reconocer y afrontar sus primeras reacciones, y tomar conciencia de que su hijo o hija tiene el Síndrome de Marfan.

Por lo general un profesional, como un trabajador social, un psicólogo o un genetista, puede ayudar a los padres a afrontar el impacto del diagnóstico. Las reuniones con otros padres que han pasado por lo mismo o que ya han superado estados similares, pueden ser una gran ayuda para combatir la soledad que sienten ante esta situación.

La Asociación Marfan puede ayudar a los padres, a las personas afectadas y a otros miembros de la familia. De vez en cuando, los padres necesitan ayuda profesional para controlar su tendencia a sobreproteger a su hijo de las actividades peligrosas, actitud que puede entorpecer la independencia y la autosuficiencia futura del niño o la niña con Síndrome de Marfan. Es esencial que puedan llevar una vida tan normal como le sea posible, y que participen en las actividades de la vida diaria dentro de los límites médicos que le sean establecidos.

INFORMAR A LA FAMILIA

El diagnóstico del Síndrome de Marfan afecta a toda la familia. Algunos padres pueden experimentar temporalmente tensiones en su relación cuando se enteran de que su hijo o hija tiene Síndrome de Marfan. Necesitan hablar y transmitirse tanto sus esperanzas como sus temores.

Los abuelos se culparán de la enfermedad del nieto o culparán a la "otra familia". Con frecuencia no comprenden el diagnóstico, niegan la realidad o ponen sus esperanzas en la versión más favorable de un conocido o una cura milagrosa. Si los abuelos están presentes cuando se conversa sobre el Síndrome de Marfan, podrían adaptarse más rápidamente y esto ayudaría también a los padres. Los hermanos y hermanas que no están afectados también necesitan ayuda. Se pueden sentir culpables de haberse "librado" del Síndrome de Marfan o temer que aun puedan adquirir el mismo trastorno. Pueden necesitar la atención de los padres para hablar de sus sentimientos, para hacer preguntas o para asegurarse de que los padres tienen tanto interés en ellos como en un hermano o una hermana afectados.

Las preguntas que se hacen los afectados con el Síndrome de Marfan con más frecuencia son las siguientes:

- ¿Por qué me sucede esto a mí?
- ¿Qué hice para que me pase esto?
- ¿Qué riesgo corro de tener un hijo con Síndrome de Marfan?
- ¿Existe una cura?
- ¿Cómo reaccionarán mis amigos, mi pareja, mi jefe?
- ¿Qué profesión puedo escoger?
- ¿Soy defectuoso como mis genes?

Todas estas preguntas son naturales y lógicas. Las respuestas a la mayoría de las preguntas se encuentran en este libro. Sin embargo, es importante comprender que todos tenemos genes que no son normales, aunque en la mayoría de los casos no se relacionen con un problema físico. ¡La imagen positiva de uno mismo no depende de los genes!

Ante estas dudas, es posible obtener información genética, terapias educativas y apoyo en general. Además, la Asociación Marfan ofrece información, referencias y el apoyo necesario para los interesados.

INFORMANDO A LOS NIÑOS

No hay una forma "apacible" de decirle a un niño o una niña que tiene el Síndrome de Marfan, pero el tener esta información desde el principio ayudará tanto a la familia como a si mismo.

Es importante que el niño o niña se entere de que es especial por medio de sus padres o de su médico, a que algún maestro, profesional de la salud haciendo un examen o algún pariente mencione el nombre de Síndrome de Marfan. Si un niño o una niña tiene que tomar muchos medicamentos e inclusive someterse a cirugía, desde el inicio, hay que explicarle que existe una buena razón para ello, esto va a hacer que no se sienta culpable o que es mala suerte lo que le pasa. Si el niño o niña no tiene mayores problemas y sólo necesita evaluaciones anuales, de igual manera los padres deberían explicar y aclarar el por qué son importantes las visitas al médico.

Es verdad que a veces la situación puede ser desconcertante si un familiar ha tenido momentos difíciles a causa del Síndrome de Marfan, y el niño o niña tiene miedo de sufrir lo mismo, tener un padre o un pariente afectado que ha tenido un desarrollo favorable, puede ayudar a calmar sus inquietudes.

Dos circunstancias que pueden despertar la curiosidad del niño son: que las actividades físicas excesivas deben ser evitadas y que los otros niños hagan comentarios acerca de su inusual apariencia o acerca de tratamiento, como podría ser la elevada estatura, el uso de un corsé para la espalda, el uso de gafas, o tener que sentarse cuando realizan una actividad física. En tales circunstancias los padres deben hablar con sus maestros para mantenerlos al tanto de lo que el niño ya sabe.

Los padres de niños que tienen el Síndrome de Marfan quieren saber cómo estimular el desarrollo de una imagen posi-

tiva en sus hijos, especialmente cuando son muy marcadas las alteraciones del esqueleto o de los ojos. Es importante saber identificar los dones especiales que el niño o la niña tiene desde temprana edad, y destacar que características como la belleza están en la persona como tal y no en la apariencia física. Esto hay que enfatizarlo a través de cuentos y de ejemplos. Sean honestos con su hijo o hija y explíquenle que si tiene el pecho hundido, o que si es más alto que sus compañeros en la escuela, o que si debe usar gafas, son sólo aspectos insignificantes de la personalidad. Absténganse de resolver los problemas de su hijo o hija y del deseo de sobreprotegerlos. El hacer excepciones para ellos en cualquier circunstancia les hará sentir aún más diferentes y fuera de lugar.

REACCIONES DE JÓVENES Y ADOLESCENTES

Muchos jóvenes y adolescentes creen que tienen un aspecto diferente a los demás, sea esto cierto o no. Los que tienen el Síndrome de Marfan pueden ser especialmente conscientes de su aspecto externo. Cuando se les ha dado el diagnóstico, a veces sienten alivio al saber que hay una razón por la que son más altos que sus amigos o por qué usan gafas con cristales gruesos, o por qué tienen el pecho hundido o prominente. Frecuentemente se sienten molestos o temerosos de tener que ir al hospital para las revisiones periódicas y se alteran si se les prescribe algún medicamento, lo que significa una nueva intromisión en su rutina diaria. Se les puede asegurar que el tratamiento preventivo del Síndrome de Marfan ha avanzado rápidamente y que continúa avanzando; se sienten mejor si se les explica el por qué del tratamiento recomendado. Frecuentemente se enfadan, particularmente si se les dice que tienen que dejar algún deporte de competición que ha sido además, una parte importante de sus vidas, como el baloncesto o el atletismo. El enfado puede estar dirigido al médico, hacia los padres (con quienes pueden expresar su enfado) o hacia ellos mismos. Una buena alternativa puede ser ca-

nalizar sus intereses hacia deportes de menor esfuerzo, como el golf o los bolos, o tal vez pueda asumir funciones como la de organizador o director del equipo. Otra posibilidad puede ser prestar mayor atención a otras aptitudes o talentos que aún no había desarrollado.

Una terapia de apoyo puede ayudar a los adolescentes y jóvenes con Síndrome de Marfan. Frecuentemente es beneficioso para la persona afectada hablar con otras personas de la misma edad que padezcan el mismo síndrome. Si se ha recomendado cirugía, resultará muy ventajoso hablar con alguien que haya tenido una intervención igual o similar, teniendo en cuenta que el Síndrome de Marfan varía considerablemente de una persona a otra, incluso dentro de los miembros de una misma familia. La Asociación Marfan u otros centros pueden ayudar a encontrar a la persona apropiada para ponerlos en contacto. Pueden encontrar también información para adolescentes y jóvenes en la Asociación.

TRATAMIENTO

¿EXISTE UNA CURA?

Esta pregunta es la segunda más frecuente que se le hace a los médicos, después de "Tengo yo o tiene mi hijo o hija el Síndrome de Marfan?" Hasta ahora, no se puede curar a la persona que padece el Síndrome de Marfan, no importa lo temprano que se le diagnosticó este trastorno o que los síntomas sean moderados.

Una cura real involucraría el reparar (o tal vez eliminar) la copia del gen de la fibrilina responsable de este trastorno, antes del nacimiento. Esta manipulación genética se está gradualmente convirtiendo en una posibilidad técnica, pero como se dijo antes, el gen responsable del Síndrome de Marfan no se ha aislado y puede ser diferente de una familia a otra.

De cualquier forma, esto no quiere decir que no haya un tratamiento efectivo. El cuidado y tratamiento del Síndrome de Marfan se discute y se entiende mejor al tratar cada uno de los sistemas del cuerpo por separado. Esto es tan real para los mé-

dicos como para los pacientes y familiares, lo que explica por qué varios médicos especialistas están involucrados en el cuidado de una persona afectada.

TRATAMIENTO DEL SISTEMA ÓSEO

En el sistema óseo, la curvatura de la columna vertebral y la deformidad del pecho, representan los problemas más serios y pueden desfigurar o alterar la función del corazón y los pulmones.

Con respecto a la columna, el primer paso a dar es efectuar una evaluación rutinaria anualmente, hecha por un médico que comprenda los problemas potenciales de este trastorno, como un ortopedista. Si se observa una curvatura anormal de la columna, (escoliosis), las radiografías son útiles para medir el ángulo de la curvatura.

Las curvaturas anormales tienden a empeorar durante el periodo de crecimiento, particularmente en la pubertad. Una vez que se observe una curvatura de más de 10 grados, el cirujano ortopedista especialista en columna deberá unirse al equipo de control del paciente. Un corsé que se puede quitar y poner es frecuentemente efectivo para estabilizar la columna hasta que se complete el crecimiento. Si el corsé no es efectivo y la o las curvaturas empeoran a más de 40 grados (la curvatura tiende a empeorar a lo largo de la vida), se debe considerar la posibilidad de cirugía.

Existen varios procedimientos quirúrgicos que obtienen resultados satisfactorios y seguros que estabilizan la columna y que frecuentemente la hacen volver a su curvatura normal. Dado que la cirugía implica incomodidad y el uso de una escayola durante varios meses, está recomendada sólo como último recurso. Un tratamiento cuidadoso reduce enormemente la posibilidad de una cirugía.

Algunos niños han sido tratados con hormonas para adelantar el comienzo de la pubertad a fin de acelerar el ciclo de crecimiento y reducir la cantidad de años durante los cuales la columna puede deformarse. Este tratamiento ha sido más efectivo en las niñas, en las que los efectos secundarios han sido mínimos. La altura del adulto

se reduce debido a este tratamiento, pero el niño o niña tiene que enfrentarse a los juicios psicológicos y sociales por madurar sexualmente antes que sus compañeros. La mayoría de las niñas se han adaptado bien a este tratamiento. El tratamiento hormonal para modular el crecimiento debe ser supervisado por un pediatra endocrinólogo o un genetista.

Ambas deformidades del tórax, el pecho excavado o el prominente, pueden ser corregidas quirúrgicamente.

Dado que la deformidad se produce por un excesivo crecimiento de las costillas, el hueso del pecho (esternón) puede ser deformado hacia adentro o hacia fuera si la cirugía se realiza antes de que las costillas terminen de crecer. Por esta razón, se recomienda que las correcciones de las deformidades del pecho por razones de estética se lleven a cabo a mediados de la adolescencia. Algunas veces, si el corazón o el pulmón están severamente comprimidos, la corrección debe realizarse en la infancia.

Los otros problemas óseos raramente requieren de un tratamiento extensivo. Los pies planos, largos y delgados requieren una atención cuidadosa en la selección del calzado adecuado que de soporte y estabilidad. Las articulaciones laxas entorpecen el paso al caminar en la infancia o pueden conducir a la dislocación de las articulaciones, particularmente de la rótula en la rodilla. Generalmente, a medida que el niño o la niña crece, las articulaciones desarrollan mayor estabilidad y los músculos que las rodean generan la fuerza necesaria para minimizar estos problemas.

A medida que las personas con Síndrome de Marfan se hacen adultos, y se mantienen físicamente activos, las articulaciones que antes tenían hiperelasticidad, tienden a desarrollar artritis degenerativa. Los principales síntomas son disminución de movimiento en la articulación afectada, dolor que se incrementa con el movimiento de la articulación e inflamación y calor esporádicos alrededor de la articulación. Un reumatólogo o un ortopedista pueden ser de mucha ayuda para establecer un cuida-

do/tratamiento a largo plazo.

TRATAMIENTO DE LOS OJOS

Los ojos requieren de una cuidadosa atención desde temprana edad. Si se falla en detectar cualquiera de las anomalías severas que pueden afectar a la vista, se puede desarrollar un trastorno conocido como ambliopía, en que uno de los ojos no desarrolla la misma visión que el otro, que es progresiva y difícil de corregir.

En la mayoría de las personas, la luxación de los cristalinós es un problema menor. Algunas veces los cristalinós interfieren con la vista y puede ser necesario el uso de gafas especiales o lentes de contacto. La extracción de los cristalinós es muy rara, aunque esta cirugía es cada vez menos necesaria de lo que antes se creía.

Por el alto riesgo que existe de un desprendimiento de retina, los ojos deben protegerse de toda lesión que pudiera suceder, ya sea en el trabajo o en los deportes. Las actividades que conllevan golpes en la cabeza como el boxeo, el rugby, etc., son ejemplos de deportes que deben evitarse.

TRATAMIENTO DEL CORAZÓN Y DE LA AORTA

El sistema cardiovascular, por sus complicaciones, puede ser fatal, lógicamente esto provoca una mayor atención tanto del paciente como del médico en cuanto a su control. Aquí también, la primera línea de defensa está en la evaluación rutinaria. Sólo a través de un control regular y de ecocardiogramas se pueden evaluar la función y el tamaño del corazón y de la aorta, antes de que surjan problemas serios. El riesgo es grande si se espera a que aparezcan algunos síntomas. Para los que no tienen problemas cardiovasculares tan serios, es adecuada una evaluación anual. La detección de soplos en el corazón o del crecimiento de la aorta son indicativos de visitas médicas más frecuentes. Ocasionalmente, la irregularidad de los latidos del corazón requiere de tratamiento con medicamentos. Si el funcionamiento de una de las válvulas del corazón falla, en su inicio puede ser tratado con medicamentos. Si la fun-

ción sigue deteriorándose, será necesaria una cirugía para repararla o reemplazarla por una artificial. Si la válvula permite el reflujo de sangre es porque está muy dilatada; la terapia quirúrgica actual consiste en el cambio de la válvula y de varios centímetros de la aorta, por un trasplante completo con injerto compuesto: una válvula artificial unida a un extremo de tubo de tela. Los resultados han sido tan exitosos que la mayoría de los médicos la recomiendan a ciertos pacientes con el fin de prevenir cualquier deterioro súbito. El seleccionar a los pacientes que requieren de esta cirugía preventiva se basa en el diámetro de la aorta; más de 55 mm. en un adulto, es una pauta. Después del remplazo de la válvula, el paciente debe tomar durante toda su vida un medicamento anticoagulante. Este medicamento es para reducir las posibilidades de que se formen coágulos de sangre en la válvula artificial. Muchos factores, incluyendo el alcohol, la dieta y otros medicamentos, pueden alterar el efecto del anticoagulante. Por esto, es necesario efectuar periódicamente un análisis de sangre (mensual) y asegurar la efectividad del tratamiento. Cuando algunas personas no toleran los anticoagulantes, la raíz de la aorta y la válvula pueden ser reemplazados por tejido humano preservado (injerto homólogo). Esto da al paciente la oportunidad de no tomar anticoagulantes, pero por otro lado, el injerto sólo dura entre 10 y 15 años y tendrá que remplazarse. La práctica de estas dos técnicas está creciendo en Estados Unidos y en el mundo. Se recomiendan a los pacientes que necesitan esta clase de cirugía, acudir a centros médicos que tengan experiencia en el tratamiento del Síndrome de Marfan. Se está estudiando un nuevo método para reparar la raíz de la aorta dilatada en pacientes del Síndrome de Marfan. Esto es emocionante porque se trata de preservar la válvula aórtica del paciente. Entre otras ventajas de este método está la de que el paciente no necesita tomar anticoagulantes y el riesgo de una infección (endocarditis) se reduce considerablemente. Este enfoque quirúrgico no es apropiado para todos, especialmente para

aquellos que tienen una válvula aórtica muy dañada, o una extensa disección de la raíz de la aorta. Varios centros de Estados Unidos y de Europa están adquiriendo y compartiendo experiencias relacionadas con la técnica del injerto, por lo que en pocos años será posible realizarla comúnmente.

Dadas las anomalías del corazón, cualquier persona afectada por el Síndrome de Marfan corre un riesgo mayor de infecciones en las válvulas (endocarditis). Algunos procedimientos como la extracción de dientes u operaciones en los sistemas genital y urinario, tienden a introducir bacterias en la corriente sanguínea. Si se toman antibióticos 6 horas antes del procedimiento, se reduce efectivamente el riesgo de una infección. Se recomiendan la penicilina y ampicilina, y para aquellos alérgicos a la penicilina, la eritromicina la puede sustituir. Los adultos deben tomar 1.000 mg oral de amoxicilina una hora antes de una limpieza dental o de una extracción. Los niños entre 5 y 12 años deben tomar la mitad de estas dosis. Los niños menores de esta edad deberán ser prescritos por el pediatra. Las personas que tienen válvula artificial requieren dosis más altas de antibióticos, que se aplican vía intravenosa o intramuscular.

Algunas personas necesitan cirugía en regiones de la aorta más allá de los primeros 10 mm. Cualquier parte de la aorta se puede reparar. Si no existe disección de aorta en el momento inicial en el que se repara la raíz de la aorta con el injerto, las probabilidades de que se requiera otra cirugía de la aorta en el futuro son mínimas. Sin embargo, es necesario un seguimiento a largo plazo para poder contestar esta importante pregunta con más seguridad. El procedimiento preferido para seguir la evolución de los post-operarios es la resonancia magnética de la aorta. En el pasado existía la preocupación de cómo se iba a comportar la prótesis de la válvula, ya que el campo magnético de la resonancia es muy fuerte. Ahora se sabe que no hay peligro de ningún tipo para la válvula o el paciente. La razón más frecuente por la cual no se realiza una reso-

nancia magnética a un paciente con Síndrome de Marfan es porque éste tiene un marcapasos.

Existe un grupo de fármacos llamados beta-bloqueantes adrenérgicos que se prescriben para regular la presión sanguínea y el ritmo cardíaco. Dos de estos medicamentos: propranolol (Inderalici) y atenolol (Tenormin) son útiles para el tratamiento de los problemas cardiovasculares en el Síndrome de Marfan. Ambos reducen la fuerza y la frecuencia del corazón, lo que reduce el esfuerzo de la aorta. Estudios recientes han demostrado que el propranolol retarda el ritmo de agrandamiento de la raíz de la aorta en niños y adultos con este síndrome. Ambos medicamentos producen pocos efectos secundarios y retrasan o evitan la necesidad de la cirugía. La dosis debe ser individualizada y la terapia debe estar cuidadosamente controlada, principalmente, al principio.

Hay algunas personas que no pueden tomar beta-bloqueantes, por ello se están realizando estudios para encontrar alternativas efectivas. A las personas que tienen insuficiencia mitral se les pueden prescribir otro tipo de fármacos, como son los inhibidores de la enzima angiotensina, el ejemplo sería el enalapril (Vasotec).

Todos los pacientes de Marfan deben evitar alzar objetos pesados, hacer ejercicios isométricos (esfuerzo que se ejerce sobre una resistencia inmóvil) o realizar ejercicios que exijan abusar de su capacidad física debido al esfuerzo extra que se le exige a la aorta y al sobreesfuerzo que efectúa el corazón. Asimismo, dado que la pared de la aorta es más débil de lo normal, deben evitarse los deportes en los que hay contacto físico, como el rugby y el baloncesto. Estas indicaciones, frecuentemente representan el aspecto más difícil de controlar, particularmente para la gente joven y por cualquiera que está acostumbrado a trabajos pesados o ejercicios vigorosos o de contacto.

Algunas veces, se deben hacer cambios drásticos en el estilo de vida para preservar la salud. Es más fácil encauzar la

atención de los niños hacia actividades que no requieren esfuerzo, que decirle a un joven que debe abandonar el baloncesto o cualquier otra actividad de competición. A parte de esto, son poco frecuentes los casos en que los niños necesitan restricciones en sus actividades y juegos cotidianos.

TRATAMIENTO DE OTROS APARATOS Y SISTEMAS

LOS PULMONES

Los afectados por el Síndrome de Marfan tienen más razones que otras personas por las que no deben fumar. El enfisema pulmonar es una complicación seria, especialmente en personas jóvenes y este mal hábito complica su situación, si debe someterse a alguna operación que requiera de anestesia general.

Las personas con Síndrome de Marfan no deben estar expuestas a cambios bruscos de presión, por riesgo a sufrir un colapso de pulmón (neumotórax). Esto quiere decir que deben evitar volar en aviones que no estén presurizados y sumergirse bajo el agua a más de 2 metros.

Cualquier persona que ronca en exceso, que se despierta durante la noche, que parece tener pausas cuando respira, o jadea al estar dormido, que tiene dolor de cabeza al despertar, o que regularmente se duerme durante el día, debe ser examinado por un médico. Una explicación a estos síntomas es que pudiera tener el síndrome de trastorno del sueño.

EL SISTEMA NERVIOSO

No hay forma de prevenir el desarrollo de la ectasia dural. Algunos quistes duros pueden ser confundidos por quistes ováricos en las mujeres, lo cual lleva a una terapia inapropiada, incluyendo la cirugía. Estos quistes raramente son reducidos en tamaño por medio de la cirugía, de cualquier modo se debe consultar a un cirujano con experiencia.

LA PIEL

Las estrías no causan ningún problema y no pueden prevenirse.

LOS DIENTES

La estrechez del paladar y la relativa pequeñez de los maxilares producen el apiñamiento de los dientes. Cualquier niño o niña con Síndrome de Marfan necesita una buena atención y evaluación dental, con una temprana asistencia al dentista si es que surge una desalineación u oclusión defectuosa. La higiene dental es especialmente importante en personas que corren el riesgo de una endocarditis, y crucial para aquellos que tienen válvula artificial. El uso regular del hilo dental es una medida importante para una buena higiene de todos los pacientes, aún de los que tienen válvula artificial, y deben de usarlo con regularidad, pero con cuidado de no causar sangrado.

APRENDIZAJE Y COMPORTAMIENTO

Los padres deben estar al pendiente de las dificultades con el nivel aprendizaje que sus hijos con Síndrome de Marfan puedan llegar a tener. Este tema debe ser tratado directamente con los maestros. El mismo cuidado se debe dar a la falta de atención que a la hiperactividad. Si se presenta cualquiera de estas dificultades, la metodología es casi casi la que con un niño que no tiene Síndrome de Marfan. Dado que el medicamento que se prescribe en ocasiones para la hiperactividad tiene un efecto estimulador en el corazón, el niño o la niña deben ser observados para detectar rápidamente los posibles efectos nocivos de la terapia y atajar cualquier complicación.

¿ES NECESARIO MEDICARSE?

Todas las personas con Síndrome de Marfan deben de considerar un tratamiento médico con beta-bloqueantes, como el propranolol o atenolol. Estos medicamentos se prescriben para reducir el esfuerzo de la aorta. Esta terapia debe ser prescrita y controlada por un médico y puede no ser adecuada en personas con diabetes, asma o problemas del corazón. Se están realizando estudios para ver si otro tipo de medicamentos pueden añadir o sustituir el beneficioso efecto de los beta bloqueadores. Los inhibidores de la enzima angiotensina y ciertos bloqueadores del canal de calcio

son buenos candidatos. Las personas que tienen válvulas artificiales requieren de medicamento diariamente para reducir las probabilidades de la formación de coágulos en la válvula. Todas las personas con Síndrome de Marfan deben tomar antibióticos antes de un tratamiento dental o quirúrgico, y aquellos pacientes con válvulas artificiales del corazón requieren de un tratamiento antibiótico más intenso. En ocasiones, algunas personas pueden necesitar otros medicamentos, como antiinflamatorios, hormonas o diuréticos, para el tratamiento de problemas específicos que pueden no estar relacionados con el Síndrome de Marfan.

No se ha podido comprobar que sea beneficioso o no recetar vitaminas específicas, minerales, suplementos dietéticos o derivados proteínicos. Una dieta equilibrada y nutritiva, la restricción en la ingesta de sal, colesterol, grasas de origen animal y evitar fumar, son todas excelentes formas para lograr y mantener una buena salud e indudablemente mejorará la capacidad de la persona afectada para afrontar el Síndrome de Marfan.

INFORMACIÓN GENERAL PARA EL CUIDADO MARFAN

CUIDADO MÉDICO RUTINARIO

Cualquier persona necesita un médico a quien recurrir para consultas y enfermedades comunes, y para poder hacer preguntas. Muchos de los médicos que proveen estos servicios saben muy poco del Síndrome de Marfan o no se sienten capacitados para atender los problemas específicos que estos pacientes puedan tener. Por lo tanto, además del médico personal (pediatra, de familia, etc...), es importante tener un médico que comprenda todos los aspectos del Síndrome, que evalúe los sistemas del cuerpo que puedan estar afectados, que se coordine con especialistas cuando sea necesario y que les aconseje acerca del pronóstico, el tratamiento adecuado y ¿las posibles terapias genéticas?. El médico genetista puede ayudar con este trabajo. Pero por ahora, la mayoría de los médicos genetistas se encuentran en los centros

médicos afiliados a escuelas de medicina, como muchos otros especialistas que tienen más experiencia con el Síndrome de Marfan. Para la mayoría de personas, una visita anual o semestral a uno de estos centros será todo lo que requieren para vigilar las peculiaridades de su Síndrome.

PRONÓSTICO

Las perspectivas hoy son mucho mejores de lo que eran habitualmente, incluso hasta hace cinco años. En la época anterior a la cirugía de corazón abierto, el promedio de vida se reducía a un tercio de los intervenidos. Los problemas médicos, especialmente los que involucran a la aorta, reducían la esperanza de vida de un hombre a 40 años de media y a 50 años para las mujeres. Había una gran variedad acerca de estos promedios, morían muchos niños por problemas cardíacos. Ahora los diagnósticos tempranos y un cuidadoso control han mejorado enormemente el pronóstico y el promedio de vida ha aumentado. Los tratamientos médicos y quirúrgicos siguen mejorando y ofrecen esperanza, aún en los casos más severos de niños y adultos afectados. Además, un buen tratamiento puede aliviar o prevenir muchas de las complicaciones que interfieren con las actividades de la vida diaria.

ESTILO DE VIDA

Muchos pacientes creen que las decisiones más importantes de la vida en temas como educación, trabajo, relaciones de pareja e hijos, se han visto afectadas por su trastorno médico. Otros afirman que el Síndrome de Marfan ha influido considerablemente en todas las decisiones relacionadas con estos temas. Aunque las profesiones y las actividades de ocio que conlleven fuerte ejercicio físico o que requieren levantar objetos pesados, deban evitarse, la gran mayoría de las personas se adaptan a estas restricciones. Las personas afectadas por Síndrome de Marfan pueden ocupar puestos importantes en cualquier profesión. Muchos escogen profesiones en los negocios, la educación o el hogar, y encuentran pocos obstáculos para obtener éxito en su vida. La mayoría de las veces,

sus amigos, colegas y clientes, no se dan cuenta de que tienen un problema médico. Cada persona necesita tomar sus propias decisiones en cuanto a qué decir y qué explicar acerca de su afección de Síndrome de Marfan.

ACERCA DE TENER HIJOS

Tener hijos es una decisión absolutamente personal, una decisión que debiera ser tomada exclusivamente por los padres, pero sólo después de conocer y entender los riesgos potenciales que corren tanto el hijo como la madre. Cada descendiente de un padre afectado tiene el 50% de probabilidad (1 de cada 2) de desarrollar el Síndrome de Marfan. Dada la variedad de manifestaciones del gen de Marfan, es imposible predecir en que grado será afectado el niño que herede ese gen.

Muchas enfermedades hereditarias pueden diagnosticarse durante el embarazo, por medio de diferentes técnicas como el ultrasonido o la amniocentesis. Hoy en día, ya es posible determinar si el feto ha heredado la copia alterada del gen FBN1 durante el embarazo, pero sólo en ciertos casos. Si uno de los padres afectados sabe la naturaleza exacta de sus mutación en el FBN1, entonces por lo regular, esta específica mutación se puede detectar en el feto, si está presente. Si no es detectada la copia alterada, entonces el feto no heredará el Síndrome de Marfan.

Si el padre o la madre no sabe exactamente dónde está la mutación, pero alguno de los dos tiene Síndrome de Marfan y varios parientes están afectados, se puede hacer el análisis de eslabonamiento usando el ADN obtenido del feto. Se puede referir a la figura 13, para entender lo comunes que son las variaciones en la secuencia alrededor del gen FBN1 responsable del Síndrome de Marfan en una familia. Este acercamiento es tan acertado como el análisis de las mutaciones si se puede reunir la suficiente información acerca de la familia, y no requiere saber en dónde esta específicamente la mutación. Dado que esta es un área que avanza rápidamente, los futuros padres deben estar en contacto con su mé-

dico o genetista para discutir los últimos avances en el diagnóstico prenatal.

El embarazo añade un riesgo adicional a la mujer con Síndrome de Marfan por el aumento de la tensión en el sistema cardiovascular.

Como no hay una clara distinción entre las mujeres que pueden y las que no pueden soportar un embarazo, varios puntos se han tenido en cuenta para determinar si es recomendable o no quedarse embarazada. Las mujeres que tienen problemas importantes en las válvulas del corazón no deberían quedarse embarazadas. Si el diámetro de la aorta supera lo normal 10% (40 milímetros), el riesgo de que ocurra un desgarre es mayor. Se recomienda completar su gestación mientras son jóvenes. Deberían someterse a una evaluación cardíaca antes de quedarse embarazadas. Las mujeres que han pasado por un trasplante de la aorta necesitan atención especial, por los efectos dañinos que se pudieran presentar en el feto a causa de la medicación con anticoagulantes.

Cualquier embarazo en una mujer con Síndrome de Marfan debe considerarse de alto riesgo (término usado por los obstetras), y su aorta debe ser evaluada mediante una ecocardiografía por lo menos cada 6 semanas. El parto debe ser lo menos difícil posible; por lo regular esto significa un parto normal por vía vaginal. Las cesáreas no son indispensables en el Síndrome de Marfan, pero pueden ser necesarias por cualquiera de las complicaciones que generalmente surgen durante el parto.

INVESTIGACIONES

INVESTIGACIONES CLÍNICAS

Se están haciendo investigaciones de dos tipos: básicas y clínicas. Ejemplos de investigaciones clínicas incluyen el estudio de la utilidad de los beta-bloqueantes adrenérgicos para prevenir los problemas de la aorta, como la disección y la dilatación, estudios de las estadísticas a largo plazo en la cirugía cardiovascular e investigaciones en las variaciones tan extensas de las manifestaciones del Síndrome de

Marfan en cada individuo en las familias numerosas. Este último ejemplo sentará las bases para determinar los factores genéticos y ambientales que afectan con mayor severidad a los síntomas y potencialmente permitirá a los médicos establecer mejores terapias.

INVESTIGACIONES EN GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Se están estudiando los genes de la fibrilina para determinar el rango de mutación que causa el Síndrome de Marfan, la aracnodactilia contractural y otras condiciones relacionadas. Tan importante es establecer una causa, como entender de qué forma las mutaciones individuales producen

los problemas clínicos, como el crecimiento de los huesos y la subluxación del cristalino. Los investigadores necesitan aprender mucho más acerca de cómo funciona la fibrilina en la formación de las fibras elásticas y de las microfibrillas, y cómo estas estructuras interactúan con los otros componentes del tejido conectivo. Las investigaciones básicas incluyen el estudio bioquímico del tejido conectivo humano obtenido por medio de cirugía, tomando pequeñas muestras u obtenido por medio del crecimiento de células en los laboratorios, extraídas de muestras de biopsia. Los estudios de los genes de la fibrilina se pueden llevar a cabo por medio del ADN tomado de una muestra de sangre.