

# MANIFESTACIONES OCULARES DEL SÍNDROME DE MARFÁN

Mario Osorio Chacón MD\*, Alfonso Tribín Gómez. MD\*\*, María Paula Hernández Rodríguez MD\*\*, Juan José Vanegas Acevedo MD\*\*, Liliana Vidales Correa\*\*\*

## Resumen

El síndrome de Marfán (SM) es una patología que afecta múltiples órganos y cuando no se maneja de manera adecuada es muy discapacitante con alto costo social para los sistemas de salud. Dentro de los órganos afectados se encuentra el visual, con manifestaciones que no exhiben un patrón de tipicidad debido a la falta de estudios que incluyan el examen oftalmológico completo como parte integral de la valoración y el tratamiento. La presencia de alteraciones oftalmológicas y la identificación de ciertas características al examen físico pueden anteceder las manifestaciones de los otros sistemas que comprenden el complejo diagnóstico de este síndrome, lo que da lugar a un abordaje precoz con manejo temprano y eficaz de alteraciones visuales. El objetivo del presente trabajo es analizar los hallazgos oftalmológicos de los pacientes con SM y describir las alteraciones más comunes en esta población.

*Palabras clave:* síndrome Marfán, hallazgos oftalmológicos, ectopia lentis.

*Abreviatura:* SM, síndrome de Marfán.

## Introducción

El SM es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo transmitida de forma autosómica dominante y penetrancia completa. Tiene prevalencia calculada en 1 por 10.000 en Estados Unidos; no hay datos hasta la fecha acerca de las características demográficas de esta entidad en Colombia. Su diagnóstico es complejo y comprende una serie de manifestaciones que van desde el síndrome Marfanoide hasta el SM. La alteración estructural que causa esta patología es una anomalía en la expresión de las proteínas fibrilina 1 y 2 que conlleva diferentes manifestaciones en los sistemas cardiovascular, osteomuscular, piel, tegumentos y oftalmológico.

La caracterización de estas últimas en los pacientes con SM que sean comunes a la mayoría

de individuos afectados y que permitan aclarar el diagnóstico cuando sea pertinente, puede contribuir al manejo de esta patología multisistémica, mejorar la calidad de vida de los pacientes y acercar a la comunidad científica al manejo óptimo de esta entidad. Este campo de investigación no ha sido estudiado en extenso, lo que lleva a vacíos en la literatura respecto a descripción de hallazgos típicos de la entidad. El SM es causado por mutaciones en el gen de la fibrilina-I localizado en el cromosoma 15q21.1 y del gen de la fibrilina II localizado en 5q 23-21. Los genes codifican para la fibrilina glicoproteína, que es el compuesto estructural de la microfibrilla que constituye los ligamentos suspensorios del cristalino y como sustrato de la elastina en la aorta y en otros tejidos conectivos: vías aéreas y duramadre. Bajo los criterios de Berlín el diagnóstico del SM se basa en los antecedentes de alteraciones esqueléticas o en otros dos sistemas los cuales requerían al menos una manifestación mayor: ectopia lentis, dilatación aórtica o disección con presencia o no de ectasia dural.

En 1995 los criterios diagnósticos fueron revisados por un grupo líder a nivel mundial en la investigación del SM, conocidos como los criterios de Gheent, que consisten en la identificación de

Fecha recibido: enero 20 de 2006

Fecha aceptado: marzo 23 de 2006

\* Oftalmólogo del Hospital de San José, coordinador de residentes, Instructor Asociado Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

\*\* Residentes de oftalmología Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

\*\*\* Optómetra del Hospital de San José, Instructora Asistente Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

hallazgos mayores y menores de diferentes sistemas orgánicos y la historia familiar. Estos nuevos criterios tuvieron en cuenta estudios clínicos y moleculares (Tabla 1).

Es necesario un manejo interdisciplinario con genética, cardiología, oftalmología, cirugía cardiovascular, ortopedia, ortodoncia y psicología. La actividad del paciente esta restringida según sus alteraciones sistémicas, pero se deben evitar aquellas de alto riesgo o de contacto extremo. El pronóstico depende de la severidad de las complicaciones cardiovasculares.

En este trabajo de informe de casos, hemos incluido valoraciones sistémicas y oftalmológicas de 27 pacientes con diagnóstico de SM en búsqueda de caracterizar hallazgos conocidos en el sistema visual e identificar otros que no hayan sido descritos antes; se utilizaron exámenes paraclínicos que evaluaron la longitud axial del ojo, curvatura, topografía y espesor de la córnea, con el fin de documentar cualquier alteración que sea común a los pacientes con diagnóstico de SM.

## Materiales y métodos

Se incluyeron 27 pacientes colombianos con diagnóstico de SM de acuerdo con los criterios de Anne De Paepe y Richard Devereux, previa firma del consentimiento informado, provenientes de la consulta de genética del Hospital de San José y Fundación Cardioinfantil de Bogotá. Los datos fueron recogidos en un instrumento diseñado para tal fin, tabulados en Microsoft Excel y analizados con el software estadístico SPSS. La distribución por sexos fue de 16 hombres y 11 mujeres con edad media de 13,5 años para ambos. A todos los pacientes se les realizó examen oftalmológico completo de acuerdo con la historia clínica de primera vez del servicio de oftalmología del Hospital de San José; también se les practicó biometría (medición de la longitud axial del ojo), topografía de córnea (Orbscan) y plaquimetría (medición del espesor) de la córnea. El estudio fue realizado entre febrero de 2003 y julio de 2005. Las principales medidas de desenlace fueron: mejor agudeza visual corregida para cada ojo, distribución de ectopia lentis (luxación del cristalino), longitud axial y presencia de patrón de queratocono en topografía de la córnea.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos del síndrome de Marfán

SISTEMA	CRITERIO MAYOR	COMPROMISO
<b>Esquelético</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pectus carinatum</li> <li>- Pectus excavatum</li> <li>- Escoliosis &gt; 20°</li> <li>- Pes planus</li> <li>- Protusio acetabulae</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipermovilidad de articulaciones</li> <li>- Paladar alto</li> <li>- Fascies características</li> </ul>
<b>Oftalmológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Luxación del cristalino (ectopia lentis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Córnea plana</li> <li>- Longitud axial aumentada</li> <li>- Hipoplasia iris</li> </ul>
<b>Cardiovascular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dilatación de la raíz de la aorta</li> <li>- Disección de la aorta ascendente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prolapso mitral</li> <li>- Dilatación arteria pulmonar</li> <li>- Calcificación anillo mitral en &lt; 40 años</li> <li>- Otra dilatación o disección de la aorta</li> </ul>
<b>Pulmonar</b>	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neumotórax espontáneo</li> <li>- Bulas apicales</li> </ul>
<b>Piel/ tegumentos</b>	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estrías atróficas</li> <li>- Hernia recurrente</li> </ul>
<b>Dura</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ectasia dural lumbosacra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ninguno</li> </ul>
<b>Genética</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Herencia de haplotipo DNA marcador</li> </ul>	

## Resultados

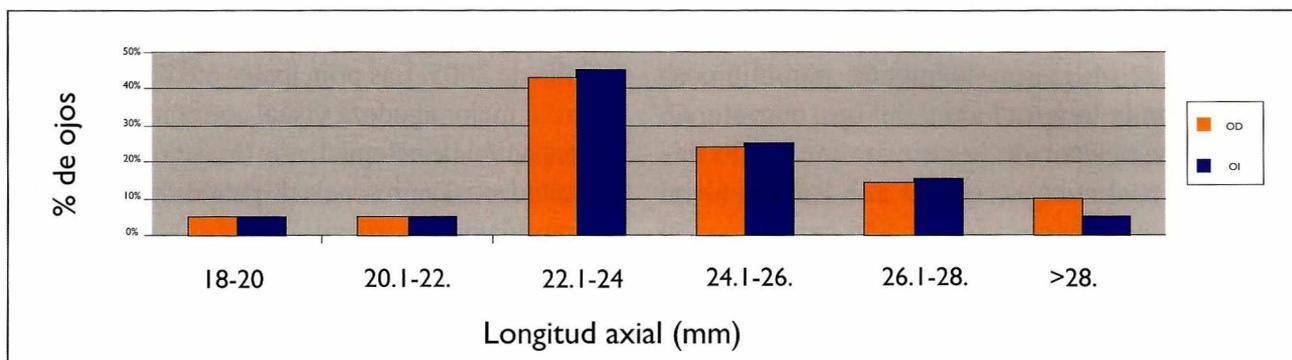
La mejor agudeza visual corregida para los dos ojos se ubicó en el rango de 20/20 – 20/40 en la mayoría de pacientes (60%) sin diferencias entre ambos ojos. La distribución de ectopia lentis muestra una tendencia diferente a la reportada en la literatura mundial, donde la más común es superotemporal (50%). En nuestro estudio la frecuencia de luxación del cristalino hacia dicha región fue menor (20%).

Los hallazgos referentes a longitud axial muestran una clara tendencia a estar por encima de 22,5 mm con elongación axial del ojo en la mayoría de pacientes (**Figura 1**). No hubo una tendencia clara respecto al grosor de la córnea, con paquimetrías

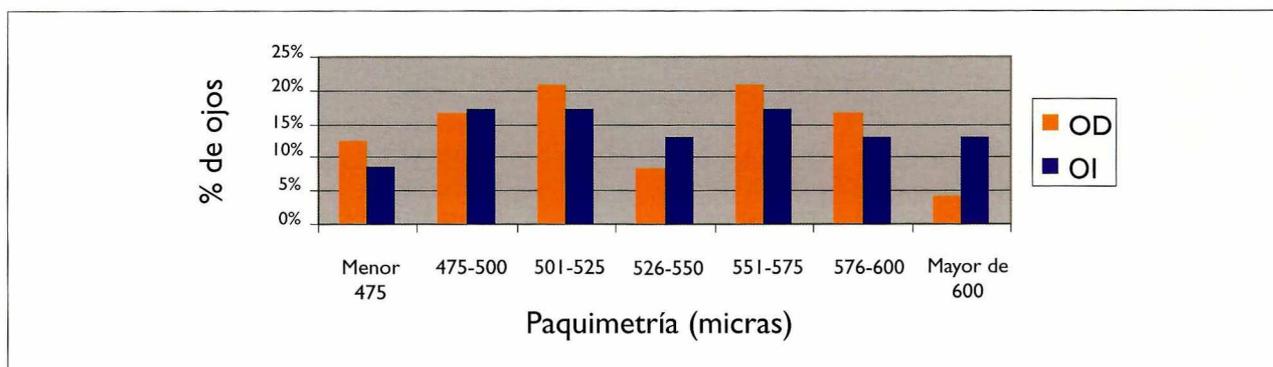
con valores dispersos y mediana normal (**Figura 2**). Fue frecuente el hallazgo de queratocono según topografía Orbiscan. Respecto a defectos refractivos predominó la emetropía seguida de astigmatismo hipermetrópico compuesto (**Figura 3**).

## Discusión

El SM abarca múltiples manifestaciones sistémicas debido a la presencia de tejido conectivo en todos los órganos del cuerpo. Nuestros resultados confirman que el sistema oftalmológico hace parte fundamental en el diagnóstico apropiado de esta patología con posibles asociaciones entre hallazgos que parecen aislados, pero que una vez correlacionados pueden llevar a la firme sospecha de la entidad



**Figura 1.** Longitud axial mayor a 22,5 mm en más del 40% de los ojos.



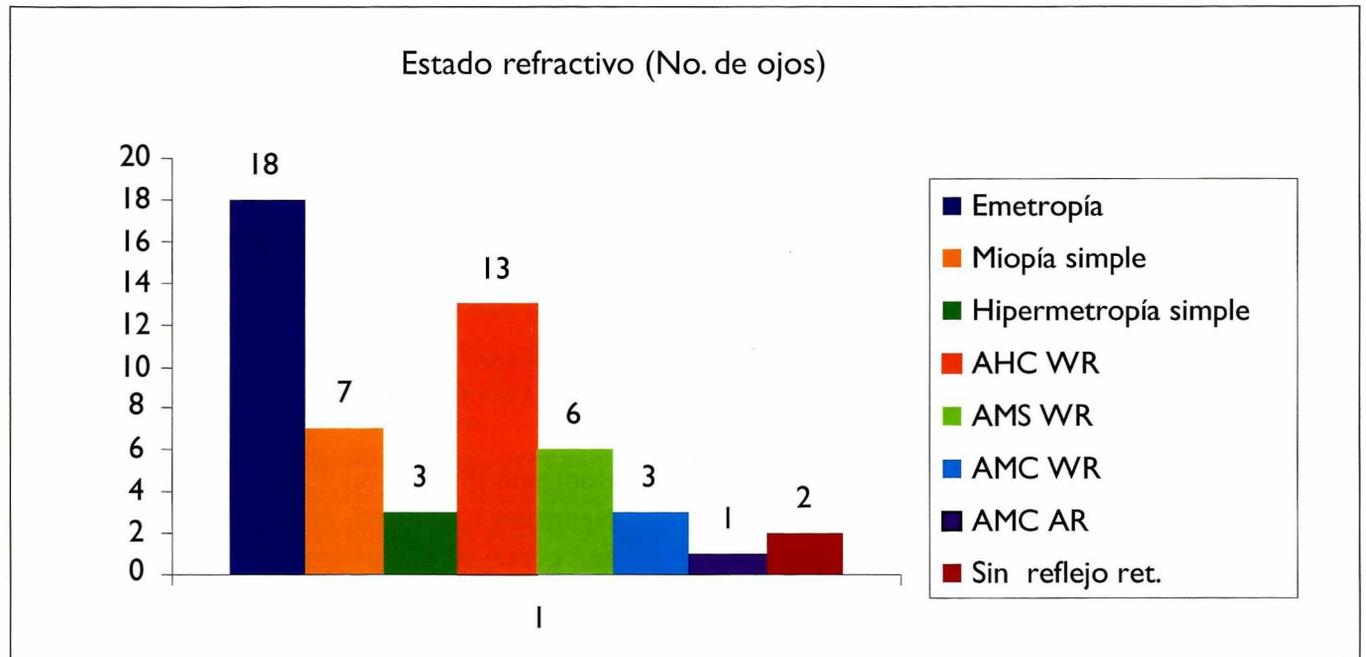
**Figura 2.** Mediana de paquimetría dentro de rangos normales, con gran dispersión (valores normales entre 450 a 600 micras).

por parte del oftalmólogo. Encontramos diferencias respecto a la posición de la ectopia lentis entre lo informado en la literatura mundial y la frecuente posición superonasal, hallazgo importante en la población estudiada; así mismo, la frecuencia de queratocono fue relevante.

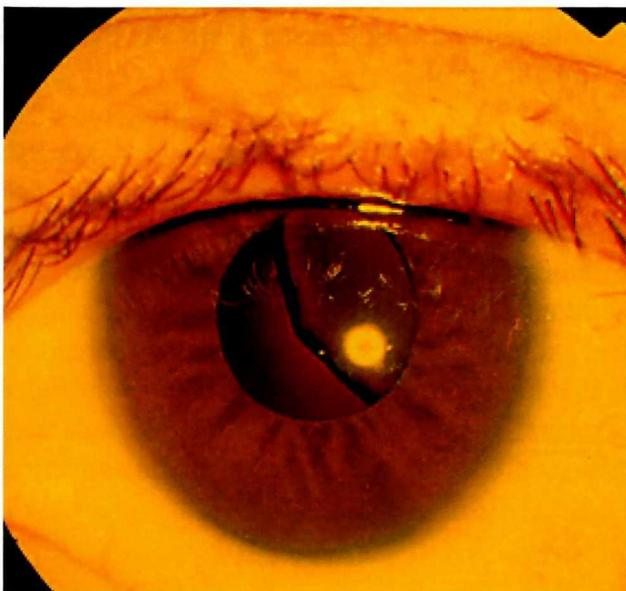
La baja frecuencia en ectopia lentis (**Figuras 4 y 5**) y el gran porcentaje de pacientes con agudeza

visual dentro del rango 20/20 – 20/40 pueden ser explicados por la juventud de la población estudiada, en quienes la expresión fenotípica de la enfermedad no se ha presentado por completo.

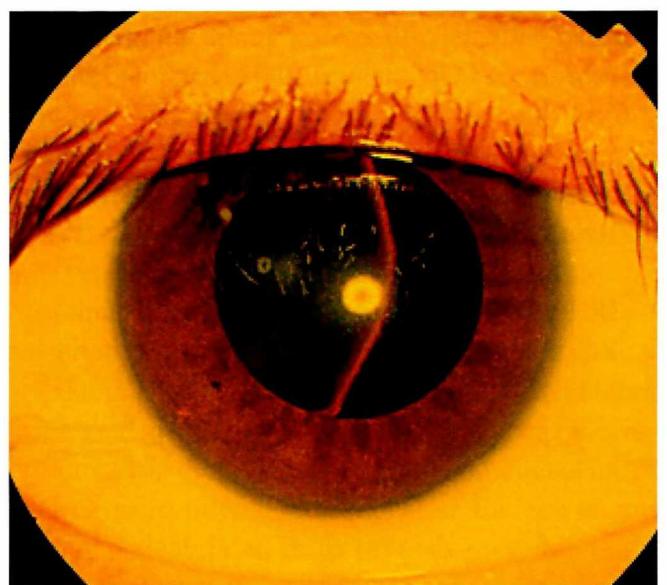
Dentro de las limitaciones del estudio está la falta de valores absolutos o puntos de corte a partir de los cuales se pueda definir un criterio mayor o una alteración específica de la enfermedad. Presentamos



**Figura 3.** Distribución de defectos refractivos: (AHC astigmatismo hipermetrópico compuesto, AMS, astigmatismo miópico simple; AMC, astigmatismo miópico compuesto; AR, contra la regla; WR, con la regla)



**Figura 4.** Luxación superonasal del cristalino del ojo derecho.



**Figura 5.** Luxación superonasal del cristalino del ojo izquierdo.

tendencias en los hallazgos oculares que permite sospechar esta patología, la cual suponemos que es subdiagnosticada en forma importante.

Es necesario completar la valoración oftalmológica con otros estudios de extensión tales como: angiografía fluoresceínica, campo visual computarizado, recuento endotelial de la córnea y ultra-biomicroscopía, buscando una total evaluación de los posibles aspectos o estructuras alteradas en esta afección. La correlación con los hallazgos genéticos de los pacientes estudiados permitirá relacionar potenciales alteraciones específicas con la expresión de la entidad a nivel oftalmológico.

### Lecturas recomendadas

- Ades LC, Holman KJ, Brett MS, Edwards MJ, Bennetts B. Ectopia lentis phenotypes and the FBN1 gene. *Am J Med Genet A*. 2004 Apr 30;126(3):284-9.
- Behan WM, Longman C, Petty RK, Comeglio P, Child AH, Boxer M, et al. Muscle fibrillin deficiency in Marfan's syndrome myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 May;74(5):633-8.
- Comeglio P, Evans AL, Brice G, Cooling RJ, Child AH. Identification of FBN1 gene mutations in patients with ectopia lentis and marfanoid habitus. *Br J Ophthalmol*. 2002 Dec;86(12):1359-62.
- Dean JC. Management of Marfan syndrome. *Heart*. 2002 Jul;88(1):97-103.
- De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996 Apr 24;62(4):417-26.
- Krause KJ. Marfan syndrome: literature review of mortality studies. *J Insur Med*. 2000;32(2):79-88.
- Loja David, Vilca Maricela, Avilés Roberto. Síndrome de Marfan. A propósito de un caso. *An. Fac. Med*. 2001;62(1)
- Loeys B, Nuytinck L, Delvaux I, De Bie S, De Paepe A. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med*. 2001 Nov 12;161(20):2447-54.
- Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981;79:684-733.
- Robinson PN, Booms P, Katzke S, Ladewig M, Neumann L, Palz M, et al. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies. *Hum Mutat*. 2002 Sep;20(3):153-61.
- Rothe MJ, Grant-Kels JM, Kels BD. Ocular and cutaneous manifestations of heritable disorders of collagen and elastic tissue. *Dermatol Clin*. 1992 Jul;10(3):591-5.
- Traboulsi EI, Whittum-Hudson JA, Mir SH, Maumenee IH. Microfibril abnormalities of the lens capsule in patients with Marfan syndrome and ectopia lentis. *Ophthalmic Genet*. 2000 Mar;21(1):9-15.

