

SÍNDROME DE MARFAN CON DISECCIÓN AÓRTICA ASOCIADA A TROMBOEMBOLISMO VENOSO E HIPERHOMOCISTEINEMIA

RAMON N. HERRERA¹, JULIO A. MIOTTI², ALDO S. PEREYRA³,
MARÍA V. LOBO⁴, MARIELA T. IBARRA⁵, ANDRÉS F. TOMÉ GUZMÁN⁶

Residencia de Clínica Médica, Hospital Centro de Salud Zenón J. Santillán, San Miguel de Tucumán

Resumen El síndrome de Marfan es un desorden genético infrecuente, cuyas manifestaciones clínicas afectan a los sistemas cardiovascular, ocular y músculo esquelético, la gravedad de las manifestaciones cardiovasculares son generalmente responsables de la mortalidad de estos pacientes. La enfermedad tromboembólica venosa está íntimamente relacionada con diversos factores de riesgo, congénitos, adquiridos, mixtos o desconocidos. La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo moderado para tromboembolismo venoso. Presentamos el caso de una mujer de 47 años de edad con síndrome de Marfan asociado a disección aórtica tipo A indolora, que simultáneamente padeció trombosis venosa de miembros inferior y superior izquierdos con embolia de pulmón. Al realizar el cribado de trombofilia se constató hiperhomocisteinemia. Con la terapéutica instituida evolucionó favorablemente.

Palabras clave: síndrome de Marfan, disección aórtica, tromboembolismo venoso, hiperhomocisteinemia

Abstract *Marfan syndrome associated with aortic dissection, venous thromboembolism and hyperhomocysteinemia.* Marfan syndrome is an infrequent genetic disorder of connective tissue whose clinical manifestations mainly affect the cardiovascular, ocular and musculoskeletal systems. Serious cardiovascular manifestations are generally the cause of mortality of Marfan patients. Thromboembolic venous disease is intimately related to different risk factors: inherited, acquired, mixed or unknown; hyperhomocysteinemia is a moderate risk factor for venous thromboembolism. We present the case of a 47-year-old woman with Marfan syndrome associated to a painless type A aortic dissection, who simultaneously suffered venous thromboembolism of left upper and lower limbs with pulmonary embolism. Hyperhomocysteinemia was found through thrombophilia screening. The patient's condition has evolved favorably.

Key words: Marfan syndrome, aortic dissection, venous thromboembolism, hyperhomocysteinemia

El síndrome de Marfan (SM) es un desorden genético del tejido conectivo con una prevalencia de 1/5 000-10 000, independiente de factores étnicos o geográficos. Es una afección de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable, y cuyas manifestaciones clínicas son en general dependientes de la edad. Estas involucran principalmente a los sistemas ocular, músculo esquelético y cardiovascular, siendo las causas principales de muerte prematura la dilatación de la raíz aórtica y aorta ascendente, responsables de la incompetencia valvular, de la disección de la misma y la insuficiencia cardíaca producida por insuficiencia mitral o aórtica¹.

El SM clásico o tipo 1 se caracteriza por presentar un defecto en las proteínas de la matriz extracelular, resultante de la mutación del gen FBN1 que codifica la proteína

fibrilina, esencial para la formación de fibras elásticas¹. Actualmente se postula que a nivel del cromosoma 3p25-24.2 se expresa una potencial vía de desregulación del Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF- β) que explicaría los cambios moleculares que pueden llegar a producir dilatación y aneurisma de aorta².

El TGF- β es secretado biológicamente inactivo desde su almacenamiento en la matriz extracelular como un complejo denominado *gran complejo latente* del TGF- β (Complejo LLC). La desregulación de la señal de TGF- β resulta en mutaciones en la fibrilina-1 – TGF- β R1 o TGF- β R2- produciendo una alteración en la respuesta genética del TGF- β con cambios degenerativos en la pared de los vasos, que llevan a la formación de aneurisma o disección³.

La hiperhomocisteinemia constituye una alteración genética del metabolismo de la metionina, que se hereda en forma autosómica recesiva. Involucra siete trastornos bioquímicos clínicamente diferentes, siendo los más frecuentes el déficit de cistatioina β -sintetasa y de la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR). La hiper-

Recibido: 9-I-2012

Aceptado: 25-VI-2012

Dirección postal: Dr. Ramón Nicasio Herrera, Marcos Paz 796, 4000 San Miguel de Tucumán, Argentina e-mail: nicasioherra@arnet.com.ar

homocisteinemia actualmente es considerada un factor de riesgo trombofílico moderado para la producción de tromboembolismo venoso⁴. Se ha comunicado que existe correlación entre los niveles séricos de homocisteína y la gravedad de las manifestaciones cardiovasculares en pacientes con SM⁵.

Caso clínico

Mujer de 47 años de edad, oriunda de zona periurbana, con antecedentes de hipertensión arterial (HA) de diez años de evolución en tratamiento discontinuo con enalapril. No refirió otros antecedentes personales ni hereditarios. Ingresó a nuestro servicio por insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y edema generalizado de miembro superior izquierdo (MSI) y edema generalizado de miembro superior izquierdo (MSI). Relató que 30 días antes de la consulta presentó disnea de esfuerzo que progresó rápidamente a disnea de reposo. Simultáneamente manifestó aparición brusca de edema y dolor generalizado de MSI, extendiéndose posteriormente a hombro y región infraclavicular homónima con presencia de circulación colateral. Al examen físico presentó hábito marfanoide con tórax cifoescoliótico y aracnodactilia, disminución marcada de la agudeza visual, además de hiperlaxitud ligamentosa. Se destacaban en cuello baile arterial, acompañado de la presencia de tumoración localizada en región supraclavicular izquierda de 10 cm de diámetro, renitente, dolorosa, no pulsátil, que comprimía el tronco de la yugular izquierda produciendo ingurgitación sin latidos; pulso radial con frecuencia de 95 *lpm* regular con signo del martillo de agua, presión arterial de 140/60 mm Hg, se palpó choque de punta en el quinto espacio intercostal izquierdo por fuera de línea media clavicular, R1 y R2 normales, soplo holodiastólico aspirativo decreciente en foco aórtico, de intensidad 4/6. En foco mitral, se auscultó ritmo de galope por R3; frecuencia respiratoria de 24 /min, se auscultaron rales crepitantes bibasales; hepatomegalia dolorosa 4 cm por debajo del reborde costal; miembros inferiores edematizados. En miembro inferior derecho (MID) de localización infrapatelar con signo de Godet (+); en miembro inferior izquierdo (MII) aumento de volumen generalizado desde la raíz del mismo con signo de Godet (++), observándose también gruesos trayectos varicosos.

De los exámenes de laboratorio realizados, hemograma, orina completa, función hepática y renal, fueron normales; dímero D: (+) > 500 ng/dl; homocisteína: 24.1 $\mu\text{mol/l}$ (VN = 5-15 $\mu\text{mol/l}$).

El examen oftalmológico mostró miopía y subluxación bilateral hacia arriba de cristalino.

En la radiografía de tórax se observó cardiomegalia con índice cardiotorácico > 0.55, botón aórtico prominente, hilos congestivos, redistribución de flujo y borramiento del seno costofrénico derecho.

El electrocardiograma mostraba ritmo sinusal, frecuencia cardiaca de 95 *lpm*, Eje: 0°, PR y QT normales, con signos de sobrecarga de volumen de ventrículo izquierdo.

Un *ecodoppler* de MSI informó trombosis venosa profunda (TVP) de la confluencia axilo-yugulo-subclavia izquierda y en MII: TVP de vena femoral superficial, poplítea y senos venosos gemelares. Trombosis venosa superficial (TVS) de safena interna.

El ecocardiograma transtorácico realizado informó FEY: 30%, diámetro de raíz aórtica de 59 mm, diámetro de la aurícula izquierda de 34 mm, raíz aórtica y aorta ascendente dilatadas. Cavidades derechas dilatadas con disfunción sistólica de ventrículo derecho, signos de hipertensión pulmonar (HTP) con presión de arteria pulmonar de 75 mm Hg. Hipoquinesia global de ventrículo izquierdo y deterioro de función sistólica.

Durante la realización del ecocardiograma transtorácico, sufrió un cuadro de descompensación hemodinámica presentando hipotensión arterial, taquicardia y taquipnea, se realizó gasometría arterial que presentó hipoxemia e hipocapnia, pH 7.36; PaO₂ 73 mm Hg; PaCO₂ 27 mm Hg; HCO₃ 23mEq/l; SatO₂ 87%; la gammagrafía de ventilación-perfusión identificó defecto de perfusión segmentario en el lóbulo inferior derecho y otros defectos subsegmentarios en el lóbulo superior del mismo lado, dichas imágenes se presentaban normoaireadas en la ventilación pulmonar, gammagrafía V/Q compatible con alta probabilidad de tromboembolismo pulmonar (TEP) procediéndose a la anticoagulación de la enferma con heparina de bajo peso molecular (nadroparina 90 UI/Kg/ cada 12 h) más acenocumarol.

Ya compensada, se procedió a realizar ecocardiograma trans-esofágico que mostró dilatación grave de raíz aórtica y aorta ascendente, insuficiencia aórtica grave y disección tipo A constatándose en el falso lumen presencia de trombos.

Se procedió a suspender la terapia anticoagulante y a colocar un filtro de Greenfield en vena cava inferior. Se continuó tratamiento con losartán, furosemida, espironolactona y β -bloqueantes a dosis convencionales.

Para completar la evaluación, se solicitó angiorresonancia tóraco-abdominal que confirmó la disección tipo A, encontrando además en aorta abdominal, por encima de los vasos renales, dilatación aneurismática sacular de 29 mm de diámetro.

Se realizó posteriormente intervención quirúrgica, efectuándose reemplazo valvular y de aorta ascendente.

Evolucionó favorablemente, se la medicó con losartán, β -bloqueantes, diuréticos y espironolactona y se reinició la anticoagulación con acenocumarol.

Finalmente, la hiperhomocisteinemia se medicó con ácido fólico y vitamina B12.

La trombosis de la confluente axilo-yugulo-subclavia izquierda y las trombosis superficiales y profundas de MII evolucionaron favorablemente con el tratamiento anticoagulante.

Discusión

En nuestro caso se realizó diagnóstico de síndrome de Marfan aplicando los nuevos criterios de Ghent⁶. Se constató disección aórtica tipo A crónica, con insuficiencia aórtica grave, sin poder precisar el inicio de la misma. Generalmente la disección aórtica cursa en la mayoría

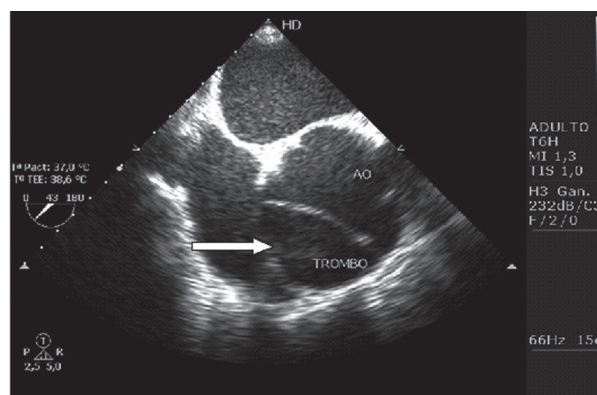


Fig. 1.— El *ecodoppler* cardíaco transesofágico muestra la disección de la aorta con la presencia de trombos en el falso lumen.

de los casos con sintomatología dolorosa típica, aunque en el 10% es indolora, sin conocerse con exactitud los mecanismos por los cuales existe ausencia de dolor⁷.

En los pacientes con SM el diámetro aórtico aumenta con la edad, disminuye su distensibilidad y aumenta su índice de rigidez y la velocidad pico flujo, lo que produce disrupción y separación de las fibras de elastina en las paredes de la aorta. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que las alteraciones de las propiedades elásticas preceden a la dilatación⁸.

Se ha sugerido que la disección aórtica en el síndrome de Marfan se asocia a la hiperhomocisteinemia, ya que la misma provoca la descomposición prematura de las fibras elásticas mediante el incremento de las actividades elastolíticas. En efecto, Giusti y col. sugieren que los pacientes con SM con los cambios vasculares más graves, tienen niveles significativamente más altos de homocisteína que los pacientes con cambios leves o controles normales. La elevación de la homocisteína plasmática en el SM puede indicar una mayor utilización de la misma para la síntesis de glicosaminoglicanos de la matriz extracelular de la aorta. Este depósito de matriz anormal puede afectar a la integridad de las láminas elásticas de la aorta⁵.

La hiperhomocisteinemia se considera actualmente un factor de riesgo trombofílico moderado para tromboembolismo venoso⁴. No se encuentran elucidadas las causas por las cuales es un factor de riesgo trombogénico, diversos autores coinciden en que la hiperhomocisteinemia es un factor citotóxico que daña el endotelio vascular. La administración de ácido fólico, vitamina B6 y B12 parecería disminuir la frecuencia de episodios tromboembólicos aunque no existen estudios prospectivos⁹.

En nuestra paciente llamó la atención el compromiso simultáneo de dos territorios venosos, el territorio de la confluencia axilo-yugulo-subclavia izquierda y del territorio femoral superficial y profundo de miembro inferior homónimo, asociado a embolia de pulmón que produjo compromiso hemodinámico grave.

Si bien existían otros factores de riesgo para tromboembolismo venoso, inmovilización prolongada, insuficiencia cardíaca congestiva, presencia de várices, la edad de la paciente y el compromiso simultáneo de dos territorios venosos obligó a realizar posteriormente un estudio de trombofilia.

No se midió vitamina B12. Se ha informado alta frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes asinto-

máticos, asociada al polimorfismo homocigota C667T de la MTHFR que produce disfunción endotelial¹⁰.

No existe una correlación directa entre los niveles de homocisteína en plasma y la gravedad de las manifestaciones tromboembólicas⁴.

Luego de haber superado con éxito el tratamiento quirúrgico de la disección tipo A y aun teniendo colocado un filtro en vena cava inferior, se decidió anticoagulación permanente con acenocumarol.

Conflictos de interés: los autores no tienen conflictos de interés para declarar.

Bibliografía

1. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys L, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 454-66.
2. Bolineau C, Jondeau G, Mizuguchi T, et al. Molecular genetics of Marfan syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 194-200.
3. Neptune E, Frinchnmeyer PA, Arking DE, et al. Dysregulation of TFG-Beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 407-11.
4. den Heijer M, Lewintong S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 292-9.
5. Giusti B, Porciani M, Brunelli T, et al. Phenotypic variability of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome, possible role of hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR gene polymorphism. *European Heart Journal* 2003; 24: 2038-45.
6. Loeys B, Dietz H, Braverman A, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-85.
7. Hiroshi Matsuo: Clinical significance and impact of "painless acute aortic dissection". *Official Journal of the Japanese Circulation Society* 2011; 75: 47-8.
8. Jeremy, RW, Huang H, Hwa J, et al. Relation between age, arterial distensibility and aortic dilatation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1994; 74: 369-73.
9. Stanger O, Herman W, Pietrzik K, et al. Clinical use rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. *Z Kardiol* 2004; 93: 439-53.
10. Zittan E, Preis M, Asmir I, et al. High frequency of vitamin B12 deficiency in asymptomatic individuals homocygous to MTHFR C677T mutation is associated with endothelial dysfunction and homocysteinemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: 860-5.

The inevitable shallowness that goes with people who have learned everything by experience.

La inevitable superficialidad que acompaña a la gente que ha aprendido todo por experiencia.

F. Scott Fitzgerald (1896-1940)

The Crack-Up. Edited by Edmund Wilson. New York: New Directions, 1945. The Note-Books: E. Epigrams, wisecracks and jokes. p 127