

# “No es Marfan todo lo que parece”

Autor: Ángel Mazarro López de los Mozos- R2  
Tutor: Concepción Rupérez Cebrián  
Servicio de Escolares, Hospital General Universitario  
Dr. Balmis, Alicante

# ÍNDICE



1. Caso clínico

2. Tejido  
conectivo

3.  
Enfermedades  
hereditarias del  
tejido conectivo

4. Síndrome de  
Loeys-Dietz

5. Conclusión

6. Bibliografía

# 1. CASO CLÍNICO



Escolar de 9 años

AP

- RNT 37+1 sg/ AEG 3540 g. Ingreso en UCI Neonatal en HGUA por Síndrome pulmón húmedo/Mala adaptación pulmonar
- Intervenido de hernia umbilical
- En seguimiento por Traumatología infantil por pie plano valgo en tratamiento ortopédico y escoliosis
- En 2015 en seguimiento por Dermatología por Hemangioma en cuero cabelludo

AF

- Madre y padre sanos
- No consanguinidad
- Dos hermanos varones de 15 y 10 años sanos
- Abuelo de madre con fenotipo marfanoide

Somatometría: 35,2 kg (p51); Talla 150 cm (p97)

EF/

- Hipertelorismo
- Úvula bífida
- Paladar ojival
- Pectus excavatum leve
- Escoliosis
- Pie plano valgo
- Hiperlaxitud articular

Estudio genético

- Síndrome de Marfan
- Otras enfermedades del tejido conectivo similares



# 2. TEJIDO CONECTIVO

Concepto: Tejido que sostiene, protege y estructura otros tejidos y órganos del cuerpo. No solo da forma y fuerza al cuerpo como un todo, sino que crea un entorno dinámico para que las células interactúen

## Componentes

- Células
- Matriz intercelular
- Fibras proteicas

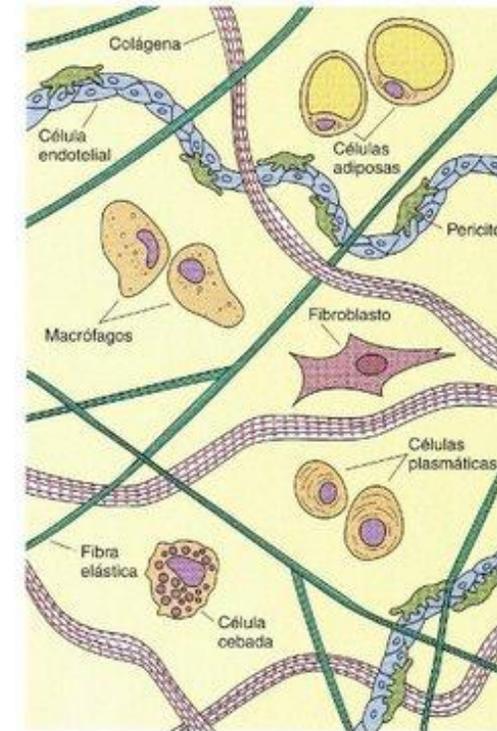
Colágeno Proteína más abundante del organismo

Elastina

Reticulina

Enfermedades del tejido conectivo:

1. Autoinmunes e inflamatorias
2. Enfermedades hereditarias



# 3. ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL TEJIDO CONECTIVO

- Más de 200 enfermedades  **Diversidad clínica y genética**
- Alteraciones bioquímicas o defectos estructurales proteicos
- Manifestaciones clínicas y manejo común
- Diagnóstico genético
- **Principales órganos implicados**
  - Aparato locomotor
  - Sistema cardiovascular
  - Ojos
  - Piel

## Osteogénesis imperfecta

- 1 de 10.000 y 1 de 20.000 nacidos vivos
- 22 subtipos → Alteraciones colágeno tipo I
- Principales características:
  - Fragilidad ósea



## Síndrome Ehlers Danlos

- 1 de cada 5000 personas
- 13 subtipos → Alteraciones colágeno (I, II, V)
- Principales características:
  - Hiperextensibilidad de la piel
  - Hiperlaxitud articular
  - Fragilidad vascular



## Síndrome de Marfan

- 1 de cada 3000-5000 personas
- Alteraciones en el gen FBN1 → Fibrilina 1
- **Principales características:**
  - Esqueléticas → Más frecuentes y precoces
    - Talla alta
    - Fascies típicas (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia)
    - Paladar ojival
    - Aranodactilia
    - Deformidades torácicas (pectum excavatum)
    - Escoliosis
    - Hipermovilidad articular
    - Pies planos
  - Cardiovasculares → Dilatación raíz aórtica (40-80%)
  - Oculares → Subluxación del cristalino



## Nosología de Ghent revisada en 2010

- Ausencia de antecedentes familiares
  - Disección/dilatación aórtica (zs +2) y subluxación de cristalino \*
  - Disección/dilatación aórtica (zs +2) y mutación en FBN1
  - Disección/dilatación aórtica (zs +2) y puntuación sistémica >7 \*
  - Subluxación de cristalino y mutación en FBN1 asociados a dilatación de arco aórtico
- Presencia de antecedentes familiares
  - Subluxación de cristalino
  - Puntuación sistémica > 7 puntos \*
  - Disección/dilatación aórtica (zs +2 en > de 20 años; zs +3 en < 20 años) \*

# Nosología de Ghent revisada en 2010

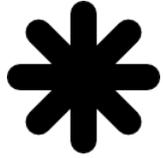
Puntuación sistémica
Signo del pulgar y de la muñeca <b>3</b>
Deformidad pectus carinatum <b>2</b> // Pectus excavatum <b>1</b>
Deformidad retropié <b>2</b> // Pie plano <b>1</b>
Neumotórax espontáneo <b>2</b>
Ectasia dural <b>2</b>
Protrusión acetabular <b>2</b>
Reducción segmento corporal superior/inferior y aumento envergadura de los brazos sin escoliosis grave <b>1</b>
Escoliosis o cifosis toracolumbar <b>1</b>
Extensión reducida del codo <b>1</b>
Rasgos faciales 3/5 (dolicocefalia, hipoplasia malar, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, enoftalmos, retrognatia) <b>1</b>
Estrías en la piel <b>1</b>
Miopía > 3 dioptrías <b>1</b>
Prolapso de la válvula mitral <b>1</b>

# Nosología de Ghent revisada en 2010

- Personas <20 años con características marfanoides que no cumplen con los criterios de diagnóstico
  - **Trastorno inespecífico del tejido conectivo:** puntuación sistémica < 7 y/o dilatación de raíz aórtica ( $z_s < 3$ ) en ausencia de una mutación en FBN1
  - **Síndrome de Marfan potencial:** mutación en FBN1 en casos esporádicos o familiares, pero dilatación de raíz aórtica ( $z_s < 3$ )

# Nosología de Ghent revisada en 2010

- Ausencia de antecedentes familiares
  - Disección/dilatación aórtica (zs +2) y subluxación de cristalino \*
  - Disección/dilatación aórtica (zs +2) y mutación en FBN1
  - Disección/dilatación aórtica (zs +2) y puntuación sistémica >7 \*
  - Subluxación de cristalino y mutación en FBN1 asociados a dilatación de arco aórtico
- Presencia de antecedentes familiares
  - Subluxación de cristalino
  - Puntuación sistémica > 7 puntos \*
  - Disección/dilatación aórtica (zs +2 en > de 20 años; zs +3 en < 20 años) \*



**SÍNDROME  
AÓRTICO  
AGUDO**

Síndrome de  
Ehlers-Danlos  
vascular  
(gen COL3A1)

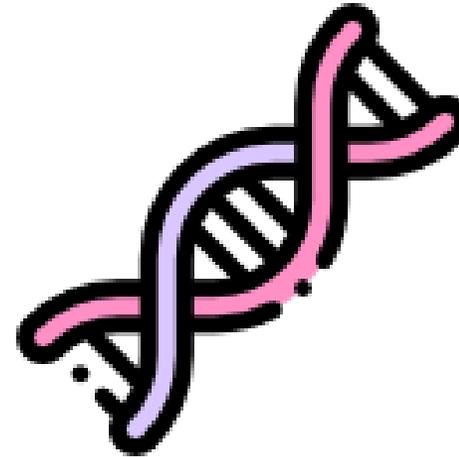
Síndrome  
Loeys-Dietz

Síndrome de  
Shprintzen  
Goldberg  
(gen SKI)



# Volviendo al caso...

Escolar de 9 años derivado desde Atención Primaria por sospecha de enfermedad hereditaria del tejido conectivo



**Estudio genético**



Variante heterocigota en el gen TGFB3  
**Síndrome Loeys-Dietz 5**

## 4. Síndrome de Loeys-Dietz

### 4.1 Definición

Enfermedad rara autosómica  
dominante del tejido conectivo

Alteración en la vía de señalización  
celular de TGF- $\beta$

Descrito por primera vez en 2005

## 4.2 Manifestaciones clínicas

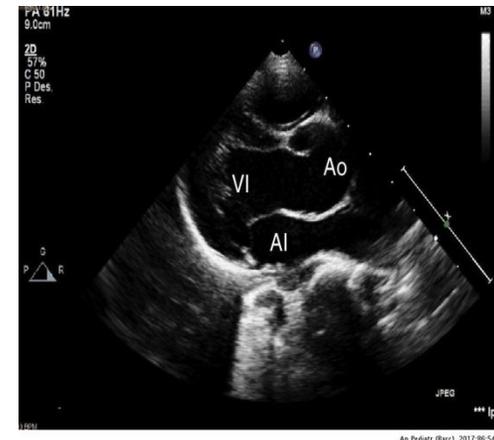


HIPERTELORISMO

ÚVULA BÍFIDA

ANEURISMAS

TORTUOSIDAD ARTERIAL





- Hipoplasia malar
- **Craneosinostosis**
- **Paladar hendido**
- Micrognatia/retrognatia



- Escleróticas azules
- Miopía
- Alteraciones oculomotoras
- **Desprendimiento de retina**



- Ductus arterioso persistente
- CIA/CIV
- Válvula aórtica bicúspide



- Piel translúcida
- Cicatrización distrófica
- Hernias



- **Alergía**
- **Enfermedad inflamatoria intestinal**



- Aranodactilia
- Pie zambo
- Escoliosis
- **Inestabilidad columna cervical**
- Hiperlaxitud articular
- Pectus excavatum/carinatum
- Osteoartritis
- Estatura normal

Rx cervical cada 3-5 años



## 4.3 Principales complicaciones



**Disección  
aórtica/ arterial**

**Neumotórax  
espontáneo**

**Rotura**  
- Esplénica  
- Intestinal  
- Útero

Principal causa  
morbilidad/mortalidad

## 4.4 Diagnóstico

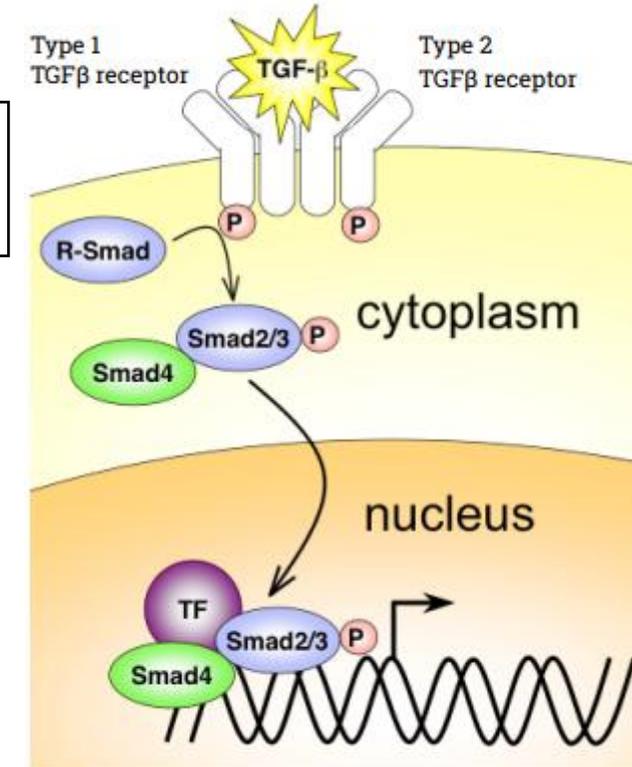
### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS + CONFIRMACIÓN GENÉTICA

Loeys-Dietz tipo 1: **TGFBR1**  
Loeys-Dietz tipo 2: **TGFBR2**  
Loeys-Dietz tipo 3: **SMAD3**  
Loeys-Dietz tipo 4: **TGFB2**  
Loeys-Dietz tipo 5: **TGFB3**  
Loeys-Dietz tipo 6: **SMAD2**

95%  
> Tortuosidad arterial  
> Disección aórtica temprana

Osteoartritis

< Tortuosidad arterial  
< Disección aórtica temprana



## 4.5 Manejo y seguimiento

MULTIDISCIPLINAR

PEDIATRÍA

CARDIOLOGÍA

TRAUMATOLOGÍA

OFTALMOLOGÍA

MEDICINA

CIRUGÍA

CIRUGÍA VASCULAR

REHABILITACIÓN

INMUNOALERGIA

## Centro de directrices sobre enfermedades aórticas

Guía ACC/AHA de 2022 para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad aórtica

**Presidentes** : Eric M. Isselbacher, Presidente; Ourania Preventza, vicepresidenta; James Hamilton Black III, vicepresidente  
noviembre 2022

DOI: 10.1016/j.jacc.2022.08.004

### Pruebas de imagen

#### - Ecocardiografía transtorácica:

Al diagnóstico  
A los 6 meses  
Anual

#### - Angio RM o Angio TAC de cabeza a pelvis

Al diagnóstico  
Control

No afectación vascular → 2-3 años  
Afectación vascular → Individualizar



### Tratamiento

- Modificación de estilos de vida → Restricción de actividad física intensa

#### - Farmacológico

Betabloqueantes + ARA II

#### - Cirugía vascular profiláctica

- Cirugía vascular profiláctica

**Reemplazo de raíz aórtica y aorta ascendente** → Más común

Variante genética	Factores de riesgo	Diámetro aórtico (cm)
TGFBR1	No	4,5
TGFBR2	No	4,5
TGFBR1	Si	4
TGFBR2	Si	4
SMAD3	No	4,5
TGFB3	No	5

**Factores de riesgo**

- Características asociadas a mayor riesgo
- Tasa de crecimiento aórtico >0,3 cm/año
- Antecedentes familiares de disección aórtica

**MARFAN:**

- Factores de riesgo: 4,5 cm
- No factores de riesgo: 5 cm

# Volviendo al caso...

Escolar de 9 años con Síndrome de Loeys-Dietz 5

## Cardiología Pediátrica

- Ecocardiografía
  - **No dilatación** de raíz aórtica
  - Aorta ascendente **sin alteraciones**
  - Aorta abdominal de calibre homogéneo
- Plan
  - No precisa tratamiento
  - Seguimiento periódico



## Pediatría

- **Angio RMN toraco-abdominal y cerebral**
- Interconsulta a Oftalmología
- Seguimiento

## Seguimiento por Traumatología Pediátrica

# 5. CONCLUSIONES

- Existen numerosas patologías que afectan al tejido conectivo, los principales sistemas afectados son: **locomotor, cardiovascular, la piel y los ojos**
- Es importante conocer las **características cardinales** de enfermedades hereditarias del tejido conectivo como la osteogénesis imperfecta, Síndrome de Ehlers-Danlos o Síndrome de Marfan
- Antes de establecer el diagnóstico de Síndrome de Marfan, hay que descartar otras **conectivopatías** que cursan con patología vascular más generalizada y agresiva, apareciendo a edades más tempranas
- El síndrome de Loeys Dietz es una enfermedad rara autosómica dominante del tejido conectivo que se caracteriza por la presencia de **aneurismas, tortuosidad arterial, hipertelorismo y úvula bífida**
- El Síndrome de Loeys-Dietz se divide en 6 subtipos en función de la variante genética detectada. Aunque todas comparten manifestaciones clínicas, la alteración de **TGFBR1, TGFBR2** tienen mayor riesgo de disección aórtica con diámetros menores

# 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Wright M, Conolly H. Genética, características clínicas y diagnóstico del síndrome de Marfan y trastornos relacionados. UpToDate [Internet]. [citado el 22 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/genetics-clinical-features-and-diagnosis-of-marfan-syndrome-and-related-disorders?search=marfanoide&source=search\\_result&selectedTitle=1~13&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/genetics-clinical-features-and-diagnosis-of-marfan-syndrome-and-related-disorders?search=marfanoide&source=search_result&selectedTitle=1~13&usage_type=default&display_rank=1)
2. Loeys BL, Dietz HC. Síndrome de Loeys-Dietz. Universidad de Washington, Seattle; 2018.
3. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J III, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. Guía ACC/AHA de 2022 para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad aórtica. J. Am Coll Cardiol . 2022;80(24):e223–393.
4. The Marfan Foundation [Internet]. Marfan Foundation. 2020 [citado el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://marfan.org/>
5. Muñoz Gil S, Conesa Mateos A, Román JA. Enfermedades hereditarias del tejido conectivo. EN: Belmonte M, Castellano J, Román J. Enfermedades Reumáticas: Actualización SVR. 2º edición. Valencia: Ibañez y Plaza Asociados SL; 2013. pág 769-792.
6. MacCarrick G, Black JH III, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, et al. Loeys–Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. Genet Med. 2014;16(8):576–87.

# “No es Marfan todo lo que parece”

Autor: Ángel Mazarro López de los Mozos R2

Correo-e: [angel.lotimazarro@gmail.com](mailto:angel.lotimazarro@gmail.com)