



## Diagnóstico de Síndrome de Marfán e hipomelanosis de Ito en un adolescente

### Diagnosis of Marfan Syndrome and hypomelanosis of Ito in an adolescent

Darislexys Delgado Martínez<sup>1,2</sup> , Jenrry Álvarez Cruz<sup>1,2\*</sup> , Laida María Ponce Martínez<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [jenrryalvarez47@gmail.com](mailto:jenrryalvarez47@gmail.com)

#### Cómo citar este artículo

Delgado Martínez D, Álvarez Cruz J, Ponce Martínez LM: Diagnóstico de Síndrome de Marfán e hipomelanosis de Ito en un adolescente. Rev haban cienc méd [Internet]. 2024 [citado ]; 23 Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5859>

Recibido: 26 de octubre de 2024  
Aprobado: 11 de noviembre de 2024

#### RESUMEN

**Introducción:** El Síndrome de Marfán y la hipomelanosis de Ito son enfermedades de baja incidencia y que comparten elementos clínicos y genéticos.

**Objetivo:** Demostrar la importancia del seguimiento periódico de pacientes con dismorfias para el diagnóstico del Síndrome de Marfán y la hipomelanosis de Ito.

**Presentación de caso:** Adolescente masculino de 13 años. En los primeros años de vida se le diagnosticó: múltiples dismorfias, hipoacusia conductiva y dilatación del sistema ventricular cardiovascular. Luego de enfermar de la COVID-19, a la mamá le preocupó que en ocasiones refería falta de aire, por esto acude y se le constató al examen físico: patrón macular, acrómico, que sigue el recorrido de las líneas de Blaschko, estrías en espaldas y caderas, alta talla, doble conducto auditivo y pabellón poco desarrollado, *pectum excavatum*, dolichostenomelia, signos de Walker Murdoch y Gowers positivo, hiperlaxitud articular, pie plano y escoliosis dorsolumbar. Por estas manifestaciones se plantean los diagnósticos de Síndrome de Marfán e hipomelanosis de Ito, que posteriormente se confirmaron con el cariotipo.

**Conclusiones:** El Síndrome de Marfán y la hipomelanosis de Ito son entidades infrecuentes en las cuales la sospecha clínica por la presencia de múltiples dismorfias y su seguimiento periódico posibilitan el diagnóstico precoz.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Marfan Syndrome and hypomelanosis of Ito are low-incidence diseases that share clinical and genetic elements.

**Objective:** To demonstrate the importance of periodic follow-up of patients with dysmorphia for the diagnosis of Marfan syndrome and hypomelanosis of Ito.

**Case presentation:** A 13-year-old male adolescent is presented. In the first years of life, he was diagnosed with multiple dysmorphia, conductive hearing loss, and dilation of the cardiovascular ventricular system. After falling ill with COVID-19, his mother was concerned with the fact that he sometimes reported shortness of breath, so he came to the doctor. On physical examination, he was found to have a macular, achromatic pattern that follows the path of Blaschko's lines, striae on the back and hips, tall stature, double ear canal and poorly developed auricle, *pectum excavatum*, dolichostenomelia, positive Walker Murdoch and Gowers signs, joint hyperlaxity, flat feet, and dorsolumbar scoliosis. These manifestations led to the diagnosis of Marfan syndrome and hypomelanosis of Ito, which were subsequently confirmed by karyotyping.

**Conclusions:** Marfan syndrome and hypomelanosis of Ito are rare entities in which clinical suspicion due to the presence of multiple dysmorphisms and periodic monitoring allow for early diagnosis.

#### Palabras Claves:

Enfermedad mixta del tejido conectivo, pigmentación de la piel, Síndrome de Marfán, Síndrome de Ito, tejido conectivo.

#### Keywords:

Mixed connective tissue disease, skin pigmentation, Marfan syndrome, Ito syndrome, connective tissue.



## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del tejido conectivo, también llamadas enfermedades del mesénquima, mesenquimopatías o colagenopatías,<sup>(1)</sup> son entidades de baja prevalencia en la población general y representan un problema de salud para las instituciones sanitarias a escala mundial. Estas afecciones se presentan en cualquier etapa de la vida y no distinguen raza o sexo.<sup>(2)</sup>

Las dismorfias que orientan hacia el diagnóstico de un grupo importante de estas afecciones, tienen su presentación hasta en una tercera parte de los pacientes atendidos en los hospitales pediátricos.<sup>(3)</sup>

El Síndrome de Marfán (SM) y la hipomelanosis de Ito (HI) integran este conglomerado y constituyen 2 colagenopatías que presentan un importante pleomorfismo, por sus variados síntomas y signos y su diagnóstico eminentemente clínico.<sup>(4,5,6)</sup> La perspicacia y el uso del método clínico por los médicos de asistencia reducen omisiones diagnósticas y la posibilidad de complicaciones.

La presentación de una de estas enfermedades es poco frecuente por su baja incidencia,<sup>(7,8)</sup> por lo que la coincidencia de las dos en un adolescente es más rara. El **objetivo** de esta investigación es demostrar el valor del seguimiento periódico de pacientes con múltiples dismorfias.

## PRESENTACIÓN DE CASO

Adolescente masculino de 13 años de edad, color de la piel blanca, con antecedentes patológicos personales prenatales de amenaza de aborto en el tercer trimestre de embarazo, hijo de padres no consanguíneos y fue el segundo embarazo de su madre, perinatales de desprendimiento prematuro de la placenta, nacido por parto eutócico a las 41,1 semanas de gestación, con peso de 4 300 gramos, talla de 51,5 cm y Apgar 9/9 y posnatales de fractura clavicular izquierda.

Durante su estancia en neonatología del hospital se detecta: dismorfia de ambos pabellones auriculares dada por poco desarrollo del mismo y por la presencia de un doble conducto auditivo y pectum excavatum. Por lo que le realizan la pesquisa auditiva en la que le diagnostica hipoacusia conductiva. Además, es valorado por cardiología que al realizarle ecocardiografía detecta ligera dilatación del sistema ventricular, sin otras alteraciones ecográficas. Evolucionó favorablemente y se dio de alta neonatal a los 9 días.

Desde pequeño recibió seguimiento y asesoramiento por genética médica con múltiples ingresos para descartar enfermedades hereditarias, además de valoraciones por cardiología, reumatología y neurología, donde descartaron enfermedades como la neurofibromatosis tipo 1 y 2 y solo reportan como dato positivo la hipertrofia de adenoides y amígdalas.

En esta ocasión se atiende porque varios meses después de enfermar por coronavirus a la mamá le preocupa que en ocasiones se queja de falta de aire, relacionada con el esfuerzo físico.

### Examen físico

Piel: espaldas y caderas con presencia de estrías, patrón macular, acrómico, que siguen el recorrido de las líneas de Blaschko, en ambos miembros inferiores, más marcado en regiones poplíteas.

Cabeza: retrognatia, dismorfia de ambas orejas por la presencia de un doble conducto auditivo, con pabellón auricular poco desarrollado (Figura)

Talla: 178,5 centímetros (cm)

Peso: 45 kilogramos (Kg)

Antropometría según percentiles:

- Peso/Talla > 97 percentil
- Talla/Edad > 97 percentil (Alta talla)
- Peso/Edad entre 3 y 10 percentil

Sistema osteomioarticular: pectum excavatum moderado, extremidades y falanges alongadas en relación con las dimensiones del tronco (dolicostenomelia), signo de Walker Murdoch positivo, signo del pulgar positivo (Signo de Gowers), hiperlaxitud articular de las extremidades, pie plano y escoliosis dorsolumbar de 35º (Figura).

### Complementarios

Radiografía simple de tórax AP: aumento de la trama intersticial bilateral.

Ecocardiograma: válvula aórtica tricúspide, con insuficiencia ligera y comunicación interauricular pequeña a través del foramen ovale y prolapso de la válvula mitral ligero.

**Figura: A- hiperlaxitud articular articular de las extremidades; B- pie plano; C y G- extremidades y falanges elongadas en relación con las dimensiones del tronco (dolicoestenomelia); D- presencia de un doble conducto auditivo, con pabellón auricular poco desarrollado; E- escoliosis dorsolumbar; F- pectum excavatum moderado**



Con las manifestaciones clínicas y el ecocardiograma que presentaba el paciente (cumplían 8 criterios sistémicos de la clasificación de Ghent modificados y el fundamental, 1 mayor y 2 menores de la HI) y luego de realizar los diagnósticos diferenciales con otras enfermedades afines, se coordinó realizar el cariotipo, que confirmó el diagnóstico de SM y de HI, con origen común de estas enfermedades en el brazo largo del cromosoma 15 de este paciente. Luego del diagnóstico se coordinó seguimiento por la especialidad de genética médica en su área de residencia.

Además, por el antecedente de haber enfermado por coronavirus, presentar disnea a los esfuerzos y en la radiografía constatarse un aumento del patrón intersticial se le diagnosticó una fibrosis pulmonar ligera para la cual se le indicó fisioterapia respiratoria.

El paciente firmó el consentimiento informado, que autoriza a publicar los elementos generales, sin incluir elementos de identidad personal.

## DISCUSIÓN

El SM representa una complicada herencia mendeliana autosómica dominante que afecta el tejido conectivo.<sup>(9)</sup> Fue descrito por primera vez en 1896 por Antoine-Bernard de Marfán, quien lo describió como Dolicoestenomelia. Esta enfermedad progresa con la edad<sup>(4)</sup> y se presenta con un pleiotropismo y una variabilidad clínica sorprendentes.<sup>(5)</sup>

Es trastorno multisistémico y a menudo involucra enfermedades cardiovasculares, óseas y oculares, pero también puede afectar el sistema nervioso central, el sistema respiratorio y el tejido de la piel. El 90 % - 95 % de los casos son causados por mutaciones en el gen de fibrilina-1.<sup>(4,5,10)</sup> Este gen se localiza en el cromosoma 15q21.1, está organizado en 65 exones y codifica la glicoproteína del mismo nombre; principal componente de las microfibrillas de la matriz extracelular.<sup>(11)</sup>

Sin embargo, existe 25 % de los casos estudiados en los que la mutación fue espontánea o de novo.<sup>(7,12)</sup>

La incidencia aproximada es 1 por cada 3 000 a 5 000 casos<sup>(7)</sup> y presenta una prevalencia que se estima entre 2 y 3 casos por cada 10 000 individuos.<sup>(13)</sup>

En 1986 fueron descritos por Ghent los criterios diagnósticos, los cuales fueron modificados en varias ocasiones hasta en 2010 que fueron catalogados como los criterios de Ghent modificados (Tabla 1).<sup>(3)</sup>

| <b>Tabla 1: Criterios sistémicos de la clasificación de Ghent modificados<sup>(9)</sup></b>                              |  |
|--|--|
| Signo de la muñeca y signo del pulgar: 3 puntos (alguno de los dos 1 punto)  |  |
| Pectus carinatum: 2 puntos (pectus excavatum 1 punto)  |  |
| Retropie valgo: 2 puntos (pie plano solo 1 punto)  |  |
| Neumotórax: 2 puntos   |  |
| Ectasia dural: 2 puntos  |  |
| Protrusión acetabular: 2 puntos  |  |
| Reducción de la extensión del codo: 1 punto  |  |
| Segmento inferior > segmento superior o brazada/talla > 1.05: 1 punto  |  |
| Escoliosis > 20 grados o cifosis toracolumbar: 1 punto   |  |
| Malformaciones cefálicas 3/5: (dolicocefalia, enoftalmos, fisurales palpebrales, hipoplasia malar, retrognatia): 1 punto |  |
| Estría cutánea atrófica: 1 punto   |  |
| Miopía > 3 dioptrías: 1 punto  |  |
| Prolapso valvular mitral: 1 punto  |  |

**Leyenda: La presencia de 7 ó más puntos criterios confirman el compromiso sistémico de la enfermedad acompañado de la presencia o no de antecedentes familiares.**

Por otro lado, la HI, llamada también incontinencia pigmentaria acrómica o hipomelanosis lineal en bandas estrechas y descrito por el dermatólogo japonés Minor Ito en 1951. Es la tercera enfermedad más frecuente entre los síndromes neurocutáneos, después de la neurofibromatosis de tipo 1 y la esclerosis tuberosa. La mayoría de los casos se presenta de forma esporádica y menos de 3 % tiene una agregación familiar.<sup>(14)</sup> Su incidencia es de 1 a 2 casos por cada 10 000 pacientes y es más frecuente en personas de raza negra y asiáticos.<sup>(8)</sup> En 1992, Ruiz Maldonado agrupa los criterios para el diagnóstico en fundamental, mayores y menores, que hasta la actualidad están vigentes (Tabla 2).<sup>(15)</sup>

| <b>Tabla 2: Criterios diagnósticos para Hipomelanosis de Ito<sup>(15)</sup></b> |   |
|---|---|
| <b>Criterio fundamental</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manchas hipopigmentadas lineales o parcheadas, congénitas o de adquisición precoz, en más de dos partes del cuerpo (en especial en tronco y extremidades, siguiendo las líneas de Blascko sin cruzar la línea media).</li> </ul>   |
| <b>Criterios mayores</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Una o más alteraciones neurológicas (retraso del desarrollo o retraso mental leve, moderado o severo, que se ha encontrado en 40-60 % de los pacientes, este se puede asociar a convulsiones en 60-70 %, además 10 % de todos los pacientes puede presentar un comportamiento autista).</li> </ul> |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Una o más alteraciones músculo-esqueléticas (hemihipertrofia o hemihipotrofia de parte o de todo un lado del cuerpo, escoliosis, deformidad torácica, estos defectos se encuentran casi siempre en el mismo lado de las lesiones hipopigmentadas).</li> </ul>                                      |
| <b>Criterios menores</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos o más malformaciones congénitas fuera del sistema nervioso central o musculares esqueléticas (cardiopatías congénitas o defectos congénitos oculares).</li> </ul>  |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aberraciones cromosómicas.</li> </ul>  |

**Leyenda: La presencia del criterio fundamental más uno o más criterios mayores, o unido a dos o más criterios menores, confirman el diagnóstico. El diagnóstico de presunción se hace ante la presencia de un criterio fundamental exclusivamente o asociado con un criterio menor.**

El SM y la HI son enfermedades multisistémicas, de una gran heterogeneidad clínica e infrecuentes, con afectación común en el cromosoma 15 y entre las enfermedades neuroectodérmicas constituyen unas de las de mayor incidencia y prevalencia. Sus manifestaciones clínicas comienzan desde edades tempranas de la vida, por lo que es necesario sospechar estas entidades para diagnosticarlas.

En ocasiones, al aplicar los criterios de estas enfermedades no se alcanza un diagnóstico definitivo, por lo que es necesario su seguimiento periódico para sumar otras manifestaciones y lograr la exclusión de enfermedades del tejido conectivo como el Síndrome de Loey-Dietz, el Síndrome de Shprintzen-Goldberg y el Síndrome de Ehlers-Danlos.<sup>(10)</sup>

## CONCLUSIONES

El Síndrome de Marfán y la hipomelanosis de Ito son entidades infrecuentes en las cuales la sospecha clínica por la presencia de múltiples dismorfias y su seguimiento periódico posibilitan el diagnóstico precoz.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abumohor P. Enfermedades del tejido conectivo: Importancia del diagnóstico precoz. Rev Med Clin Condes [Internet]. 2012 [Citado 23/12/2023]; 23(4):391-400. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70330-9](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70330-9)
2. Poalasin LA, González SN, Bascó EL, González AM. Enfermedades del tejido conectivo y sus cambios morfoestructurales. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2018 [Citado 23/12/2023];20(3):e36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1467773>
3. Taboada N, Lardoeyt R. Utilidad del método clínico en el diagnóstico de algunos síndromes genéticos. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2018 [Citado 23/12/2023];34(4):121-41. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v34n4/mgi14418.pdf>
4. Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, Morris SA, Boileau C, Maumenee IH, et al. Marfan syndrome. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2022 [Citado 23/12/2023]; 8(1):3. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00338-W>
5. Du Q, Zhang D, Zhuang Y, Xia Q, Wen T, Jia H. The Molecular Genetics of Marfan Syndrome. Int J Med Sci [Internet]. 2021 [Citado 23/12/2023]; 18(13):2752-66. Disponible en: <https://doi.org/10.7150/ijms.60685>
6. Asta L, D'Angelo GA, Marinelli D, Benedetto U. Genetic Basis, New Diagnostic Approaches, and Updated Therapeutic Strategies of the Syndromic Aortic Diseases: Marfan, Loeys-Dietz, and Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2023 [Citado 23/12/2023]; 20(16):6615. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph20166615>
7. Montoya M, Cortina A, Porto D, Leal V. Síndrome de Marfán. Rev Cubana de Reum [Internet]. 2020 [Citado 24/12/2023];22(3):e165. Disponible en: <https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/769>
8. Nieto A, Cardoza M. Hipomelanosis de Ito sin afectación extracutánea. Folia Dermatológica Cubana [Internet]. 2020 [Citado 24/12/2023];13(1):149-56. Disponible en: <https://revfdc.sld.cu/index.php/fdc/article/view/149>
9. Zeigler S, Sloan B, Jones JA. The Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2021 [Citado 23/12/2023]; 1348:185–206. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9_8)
10. Yang ST, Luo F. Latest advances in the diagnosis and treatment of Marfan syndrome. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi [Internet]. 2022 [Citado 23/12/2023]; 24(7):826-31. Disponible en: <https://doi.org/10.7499/j>
11. Gomes Coelho S, Almeida AG. Síndrome de Marfán revisitada – da genética à clínica. Rev Port Cardiol [Internet]. 2020 [Citado 23/12/2023]; 39(4):215-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.09.008>
12. Geroy ER, Quiñones M, Acosta A. Síndrome de Marfán: a propósito de dos casos. Rev Finlay [Internet]. 2020 [Citado 24/12/2023];10(1):62-72. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24342020000100062&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342020000100062&lng=es)
13. Pérez JJ, Albernas RC. Síndrome de Marfán. Rev Cubana Med [Internet]. 2021 [Citado 24/12/2023]; 60(Suppl 1):e2315. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232021000500013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232021000500013&lng=es)
14. Mollinedo O, Acuña AT, Mederos Y. Hipomelanosis de Ito, reporte de un caso. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2020 [Citado 23/12/2023];16(3):e424. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/424>
15. Perera O, de la Cruz S, Ramos C, Aramburú P, Cortez F, Carayhua D. Hipomelanosis de Ito: Reporte de un caso. Dermatol peruana [Internet]. 2009 [Citado 23/12/2023];19(2):150-5. Disponible en: [https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v19\\_n2/pdf/a09v19n2.pdf](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v19_n2/pdf/a09v19n2.pdf)

### Financiación

Los autores declaran que no existió financiamiento para realizar esta investigación.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### Contribución de autoría

Darislexys Delgado Martínez. Conceptualización, análisis y procesamiento de datos, redacción del artículo.

Jenry Álvarez Cruz. Investigación, análisis de los resultados, revisión del artículo.

Laida María Ponce Martínez. Investigación, análisis de los resultados, revisión del artículo.

Todos los autores participaron en la discusión de los resultados, leyeron, revisaron y aprobaron el texto final.