

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DE ANEURISMA ABDOMINAL EN SÍNDROME DE MARFAN A PROPÓSITO DE UN CASO

DR. ALFONSO DURANGO DAVILA*,
NATALY ALVEAR QUITO MD**,
CUMANDA LITUMA YASCARIBAY MD**,
ANA CRISTINA PESÁNTEZ***

Cirujano vascular Hospital Vicente Corral Moscoso.
**Residente de Posgrado de Cirugía de la Universidad de Cuenca.
***Estudiante.

Conflicto de intereses: los autores declaran no haber conflicto de intereses.

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente que acude a consulta externa del Hospital Vicente Corral Moscoso con diagnóstico de aneurisma de aorta abdominal realizado mediante tomografía, además se observa que la paciente presenta un biotipo compatible con Síndrome de Marfan lo que constituye un desafío diagnóstico y terapéutico. El Síndrome de Marfan se presenta en 1 a 3 casos en cada 10.000 pacientes y es causado por defectos en un gen llamado fibrilina-1, el cual juega un papel importante para la síntesis del tejido conectivo del cuerpo además de acompañarse de mal formaciones cardíacas y vasculares.

DeCS: miotomía extendida, acalasia, funduplicatura, cirugía mínimamente invasiva.

ABSTRACT

It is presented a case of a patient who attends outpatient consultation at the Vicente Corral Moscoso hospital with a diagnosis of abdominal aortic aneurysm which was identified through tomography. Besides, the patient shows a biotype compatible with Marfan syndrome which constitutes a challenge for diagnosis and therapy. Marfan syndrome is present in 1 to 3 cases out of 10,000 patients, and it is caused by defects in a gene called fibrillin-1. Fibrillin-1 plays an important role for the connective tissue synthesis of the body; accompanied with cardiac and vascular malformations as well.

Keywords: Marfan syndrome, abdominal aneurysm, extended myotomy, achalasia, fundoplication, minimally invasive surgery.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Marfan (MFS) es una enfermedad del tejido conectivo que se hereda de forma autosómica dominante, causada principalmente por mutaciones en el gen FBN1. Este gen codifica la fibrilina-1, una glicoproteína que es el principal constituyente de las microfibrillas de la matriz extracelular. La mayoría de las mutaciones son únicas y afectan

a un único aminoácido de la proteína. La reducción o cantidad anormal de la fibrilina-1 conduce a la debilidad del tejido, aumento de factor de crecimiento transformante beta de señalización, la pérdida de las interacciones célula-matriz y a las diferentes manifestaciones fenotípicas del síndrome de Marfan⁽¹⁾.

Clínicamente se evidencia con características anormales en el corazón, el ojo y el esqueleto. Las manifestaciones cardiovasculares incluyen prolapso de la válvula mitral, la dilatación de la aorta y disección aórtica. Enfocándonos en la estructura de la aorta, la misma que está formada por íntima, muscular media y adventicia, es en la íntima y principalmente en la túnica media donde ocurren los principales cambios patológicos que afectan la pared aórtica^(2, 3). Otras características incluyen alteraciones oculares con el desplazamiento del objetivo (ectopia lentis), extremidades largas desproporcionadas y la dilatación aneurismática de la aorta con posterior rotura o disección^(4, 5). La formación de aneurisma implica una compleja interacción de la predisposición genética, los factores de riesgo cardiovascular, y las fuerzas hemodinámicas^(6, 7).

Actualmente, la prevalencia en el Síndrome de Marfan es de 3 personas por cada 10.000 habitantes. Este dato lo convierte en una de las más frecuentes dentro de las llamadas enfermedades raras. Hace no muchos años, la prevalencia era sensiblemente inferior: 1 persona por cada 10.000 habitantes. Este aumento de la población afectada no significa necesariamente un crecimiento de la incidencia de la enfermedad sino que evidencia una mejoría clara en los procesos de diagnóstico. El diagnóstico precoz se postula como una de las primeras armas para combatir el síndrome y sus secuelas^(8, 9). Todavía es difícil usar pruebas genéticas modernas para el

diagnóstico porque el síndrome de Marfan puede ser causada por muchas mutaciones diferentes en FBN1, un gen grande con 65 segmentos de codificación, mientras que las mutaciones en otros genes pueden causar superposición de fenotipos. Varios ensayos clínicos de la terapia con medicamentos, entre ellos el fármaco antihipertensivo losartán, están en curso^(10, 11).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una mujer de 33 años procedente y residente de la ciudad de Cuenca, su motivo de consulta fue una masa en el mesogastrio, pulsátil no dolorosa más evidente en decúbito dorsal desde hace 9 meses en donde cursaba el 7mo mes de embarazo; se realiza cesárea sin ninguna complicación. Dos meses, antes de la consulta dicha masa aumenta de tamaño, se suma dolor urente de leve intensidad, más cefalea por lo que se auto medica paracetamol. Además presenta distensión abdominal, dispepsia, hiporexia y siente que dicha masa aumenta de tamaño, presenta latido y pulsaciones visibles.

En el examen físico presenta TA: 120/80 FC: 80 FR: 20 T: 36.6 C°. Pupilas: isocóricas normoreactivas. Piel: caliente y seca. Tórax: pectum excavatum, desdoblamiento del segundo ruido en foco aórtico. Abdomen: ligeramente distendido se palpa masa abdominal en epigastrio y mesogastrio con latido pulsátil de moderada intensidad doloroso a la palpación profunda de aproximadamente 12x9cm. Se palpa insinuación de cuello de aneurisma bajo parrilla costal. Extremidades: pulsos iliacos, femorales y poplíteos presentes bilateralmente, miembros inferiores y superiores alargados (Gráfico 1).

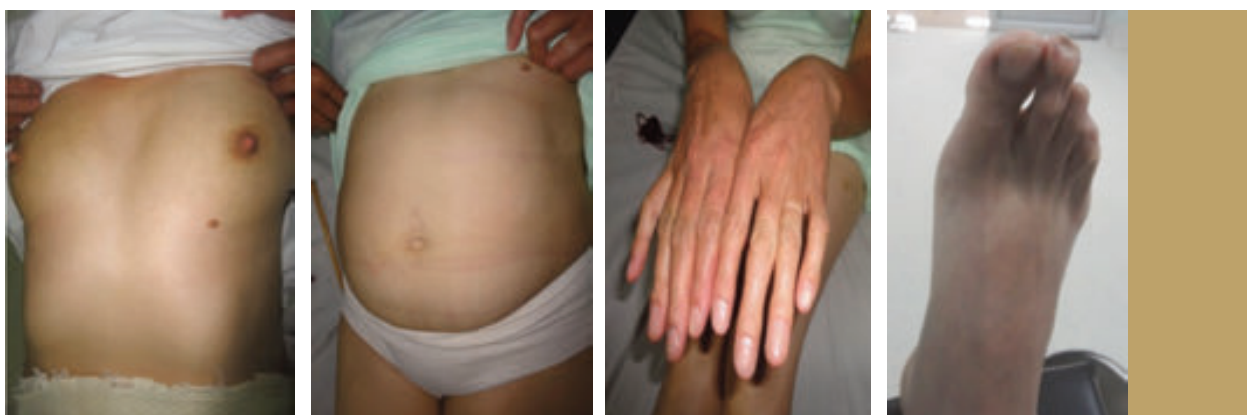


GRAFICO 1. Pectum Excavatum, Masa abdominal, dedos de extremidades alargadas

Dentro de los exámenes complementarios se solicita EKG con riesgo quirúrgico II/IV.

En Angiotac con reconstrucción 3D se observa formación aneurisma de aorta abdominal a 13mm de las arterias renales hasta la bifurcación de iliacas de 116.6mm y de 57x51mm de diámetro. La iliaca derecha de 26mm y la izquierda de 20mm sin placas de ateroma. El Ecocardiograma reporta un aneurisma aórtico abdominal con trombos, válvula mitral con valva anterior engrosada y presencia de leve regurgitación, válvula aórtica normofuncionante, aorta descendente con aumento de diámetro. (Gráfico 2).

Es intervenida quirúrgicamente por 3 ocasiones en un lapso de 72 horas.

En su primera cirugía con duración de nueve horas, se encuentra masa pulsátil de 10cmx7cm de diámetro, infrarenal, paredes muy friables (Gráfico 3). Se observa aneurisma a nivel de iliaca derecha de 4cmx5cm con trombo en su interior y obliteración completa de hipogástrica derecha. Anestesia: Peridural continua para manejo posoperatorio de dolor y anestesia general. Heparina transoperatoria x dos dosis de 5000 UI. Se procede a colocar prótesis de arteria aorta (Gráfico 3).



GRAFICO 2. Aneurisma de aorta abdominal, válvula mitral con valva anterior engrosada y presencia de leve regurgitación.

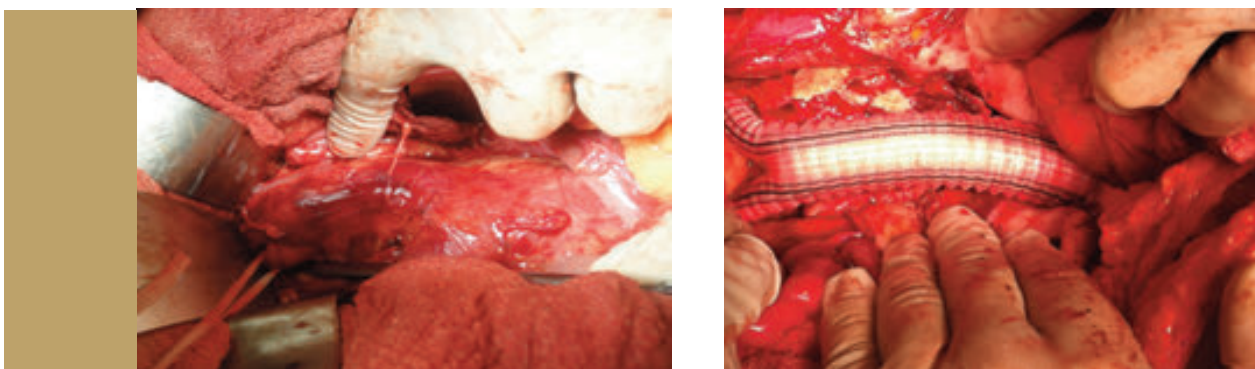


GRAFICO 3. aneurisma abdominal y prótesis de aorta abdominal

Paciente va a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), es extubada, refiere dolor a nivel de miembros inferiores el que se maneja con anestésicos y analgésicos sin embargo el dolor persiste. Se realiza Eco Doppler que reporta Aorta infra renal con trombo mural (estenosis 50%), prótesis arterial sin flujo en su interior, arterias ilíacas externas con estenosis moderada y de la arteria femoral común hasta los troncos tibio peroneos ocluidos. (Gráfico 4).

Se solicita Angiotac que muestra aorta superior de calibre y trayecto adecuado, a nivel infra renal una imagen hiperdensa que ocupa la luz del vaso en su totalidad llegando hasta la bifurcación de ilíacas comunes (trombos), las ilíacas externas con flujo filiforme y disminuido. (Gráfico 5).

Cuarenta horas de la primera cirugía, es intervenida por segunda ocasión, con un procedimiento de duración de dos horas. Anestesia: Peridural + Sedación. Se realiza trombectomía bifemoral (Gráfico 6). Se obtienen flujos regulares y se hepariniza con 25000 UI. Paciente regresa a UCI para postoperatorio.

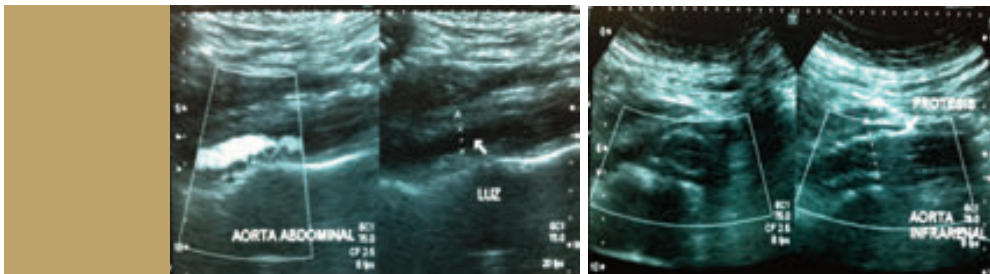


GRAFICO 4. Trombo mural infrarenal

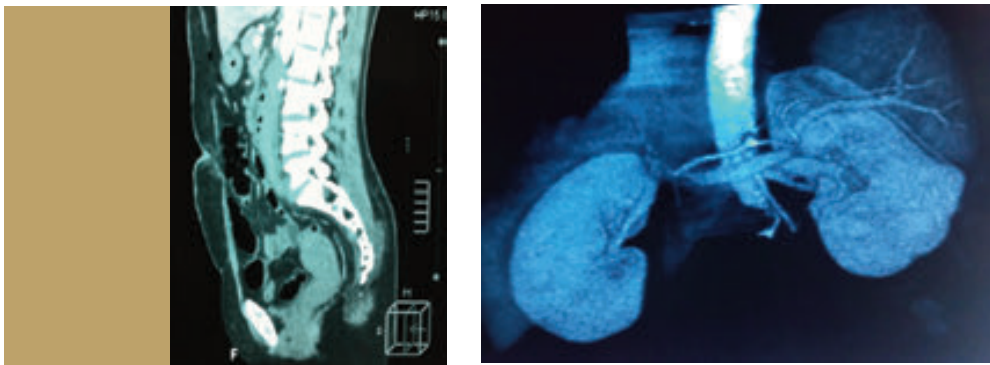


GRAFICO 5. Angiotac trombo infrarenal

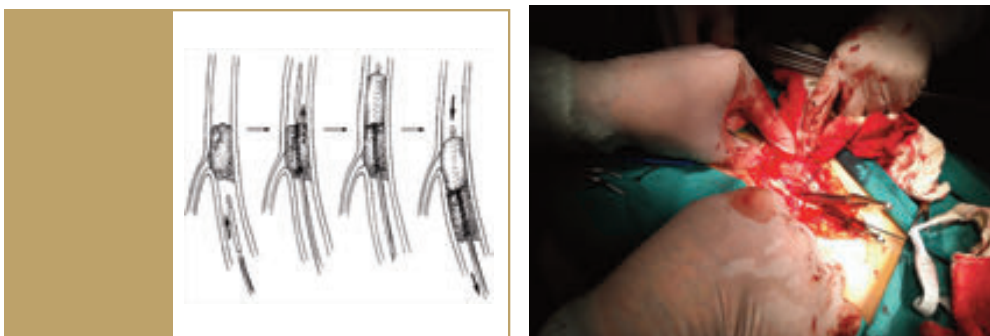
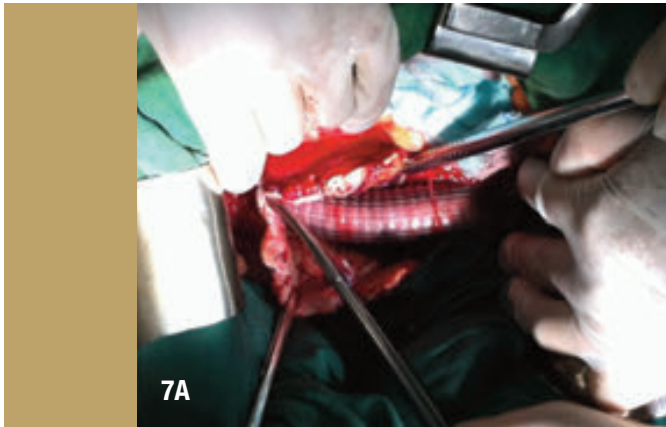


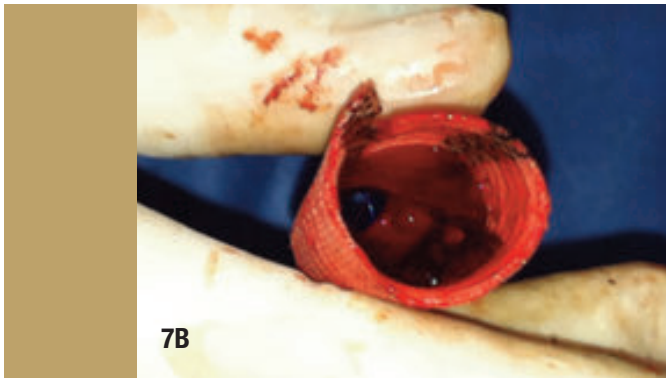
GRAFICO 6. Trombectomía



7A



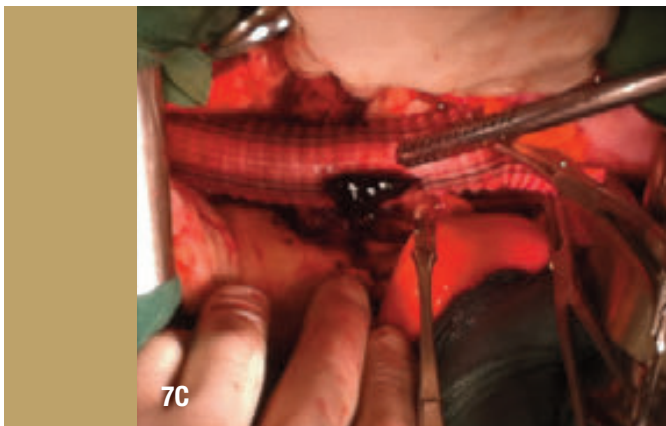
8A



7B



8B



7C

GRAFICO 7. A, B y C: Trombectomia



GRAFICO 9.

Pese al procedimiento paciente presenta dolor, frialdad y palidez de miembros inferiores. Se presume clínicamente una nueva trombosidad por lo que se decide realizar cambio de prótesis aortica con anastomosis bifemoral (cirugía de emergencia).

Se interviene por tercera ocasión, cirugía con duración de cuatro horas. Anestesia: general + peridural. En los hallazgos se observa trombo aorto iliaco. Se realiza anastomosis aorto femoral bilateral. Durante el acto quirúrgico se presentan dos episodios

de trombosis en ramas de las femorales de nueva prótesis por lo que se realizan trombectomías inmediatas y colocación de nueva prótesis aórtica con anastomosis bifemoral (Gráficos 7 y 8).

Por su enfermedad de base, la coagulopatía y la obstrucción arterial, se mantiene en ventilación mecánica en UCI; se observa inestabilidad hemodinámica. Miembro inferior izquierdo recupera temperatura sin embargo el miembro derecho se encontraba frío, pálido con manchas cianóticas en muslo y ausencia de pulsos (Gráfico 9, página anterior).

Paciente anúrica, en mal estado general, a las doce horas de la última intervención presenta paro cardiorrespiratorio, no responde al RCP, y fallece tras realizar coagulopatía no controlable.

DISCUSIÓN

Las lesiones cardiovasculares determinan el pronóstico del síndrome de Marfan (MFS), ya que son las que ocasionan la mayor mortalidad, en 70%-95% de los casos⁽¹²⁾.

El aneurisma aórtico, la disección aórtica y la posterior ruptura son las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas con MFS^(13, 14).

Como tratamiento del aneurisma aórtico por Marfan tenemos tratamientos clínicos y quirúrgicos que pueden emplearse individualmente o complementarse, siendo el tratamiento clínico el que mejor resultados nos muestra en estadios tempranos y el quirúrgico en aquellos en los que ya existen secuelas de consideración.

Dentro del tratamiento clínico los β -bloqueantes son eficaces mostrando más lento crecimiento de la raíz aórtica, y mejoría de la supervivencia en el MFS, sin embargo no protege la degeneración aórtica ni el desorden de las fibras elásticas y en más de 10% de los pacientes que son intolerantes desencadenan asma, depresión o fatiga^(15, 16, 17). El Losartan es un medicamento que ha llamado la atención por su efecto conocido de antagonizar TGF- β elemento indispensable en la fisiopatología del MFS. Un estudio presentado recientemente en 28 individuos con MFS mostró que la combinación de losartán y β -bloqueantes (atenolol o propranolol) proporciona una protección más eficaz y segura para frenar e incluso disminuir la raíz aórtica. En la actualidad se encuentra en curso un estudio que

compara Losartan y atenolol en 600 pacientes con MFS con un seguimiento de 36 meses que pronto arrojará resultados concluyentes⁽¹⁸⁾.

Los inhibidores ECA solos o en combinación con β -bloqueantes es otra estrategia de tratamiento para los individuos con MFS. El fundamento de su utilización es una implicación del sistema renina-angiotensina en el desarrollo de la rigidez aórtica y su crecimiento^(19, 20).

Sin embargo, la investigación reciente indica que el bloqueo AT1R puede ser más eficaz que los inhibidores ECA y actuar más como β -bloqueantes a través de la reducción de la presión arterial^(21, 22).

La doxiciclina, un antibiótico de la familia de las tetraciclinas e inhibidor inespecífico de MMP-2 y MMP-9, puede atenuar el crecimiento de la raíz aórtica en un modelo de ratón con MFS^(23, 24).

Por tanto la combinación de losartán y doxiciclina puede ser una táctica atractiva que muestra resultados prometedores en la prevención de complicaciones aórticas⁽²⁵⁾.

Las estatinas como la pravastatina, que inhiben las MMPs en el nivel post-traducciona, podría afectar al crecimiento de la raíz aórtica; algunos datos sugieren una reducción en la dilatación de la raíz aórtica, al menos en un modelo de ratón de MFS pero se necesitan más investigaciones⁽²⁶⁾.

La cirugía aórtica profiláctica ha sido la única opción real terapéutica para los pacientes con MFS⁽²⁷⁾.

Las indicaciones quirúrgicas para la reparación de la aorta abdominal constituyen el cambio súbito de más de 0.5 cm en un año o cuando la aorta excede de 5 – 6 cm.

En una serie publicada en 2009 en la revista *Journal of Vascular Surgery*, siete pacientes con MFS y disección crónica de la aorta torácica descendente (tipo B) fueron tratados mediante el implante de endoprótesis aórticas, con una necesidad de reintervención del 33% antes de los dos años por endofugas; en todos los casos se comprobó un crecimiento progresivo de la aorta después de la exclusión.

Los datos disponibles sobre prótesis endovasculares en pacientes con MFS u otras alteraciones del tejido conectivo son limitados. De hecho, hay información insuficiente que guíe para tomar decisiones con seguridad y eficacia en estas situaciones.

El MFS es una contraindicación para la reparación mediante prótesis endovasculares en todos los protocolos de investigación.

En nuestros días, la cirugía de la aorta es eminentemente la cirugía clásica de reparación "abierta" mediante prótesis sintéticas, y la cirugía endovascular queda sólo relegada para pacientes absolutamente contraindicados para cirugía abierta por una mortalidad postoperatoria demasiado elevada.

Existe actualmente una mayor expectativa de vida por los beneficios de la cirugía, una mayor frecuencia de casos leves detectados por el uso precoz de medios diagnósticos y el uso de fármacos. La sospecha clínica precoz de este padecimiento permite la realización de tratamientos clínicos tempranos y control de las secuelas.

- Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome, pathophysiology and diagnosis. 2010 May;7(5):256-65. [PubMed]
2. Castellano JM, Kovacic JC, Sanz J, Fuster V. Are we ignoring the dilated thoracic aorta?. 2012 Apr; 1254:164-74. [PubMed]
3. Suzuki T, Bossone E, Sawaki D, Jánosi RA, Erbel R, Eagle K, Nagai R. Biomarkers of aortic diseases. 2013 Jan;165(1):15-25. [PubMed]
4. Kuivaniemi H, Elmore JR. Ann Vasc. Opportunities in abdominal aortic aneurysm research: epidemiology, genetics, and pathophysiology. 2012 Aug. [PubMed]
5. Pyeritz RE. Evaluation of the adolescent or adult with some features of Marfan syndrome. 2012 Jan;14(1):171-7. [PubMed]
6. Von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Bernhardt A, Mir TS, Treede H, Dodge-Khatami A, Robinson PN, Sheikhzadeh S, Reichenspurner H, Meinertz T. Marfan syndrome and the evolving spectrum of heritable thoracic aortic disease: do we need genetics for clinical decisions?. 2010 Feb;39(1):17-32. [PubMed]
7. Eagleton MJ. Inflammation in abdominal aortic aneurysms: cellular infiltrate and cytokine profiles. 2012 Oct;20(5):278-83. [PubMed]
8. Sheikhzadeh S, Kusch ML, Rybczynski M, Kade C, Keyser B, Bernhardt AM, Hillebrand M, Mir TS, Fuisting B, Robinson PN, Berger J, Lorenzen V, Schmidtke J, Blankenberg S, von Kodolitsch Y. A simple clinical model to estimate the probability of Marfan syndrome. 2012 Jun;105(6):527-35. [PubMed]
9. Pyeritz RE. Marfan syndrome and related disorders. 2008 Jul;86(1):335-6. [Cochrane]
10. Summers KM, West JA, Hattam A, Stark D, McGill JJ, West MJ. Recent developments in the diagnosis of Marfan syndrome and related disorders. 2012 Nov 5;197(9):494-7. [PubMed]
11. Samadi A, Detaint D, Roy C, Arnoult F, Delorme G, Gautier M, Milleron O, Raoux F, Meuleman C, Hvass U, Hamroun D, Beroud C, Tubach F, Boileau C, Jondeau G. Surgical management of patients with Marfan syndrome: evolution throughout the years. 2012 Feb;105(2):84-90. [PubMed]
12. Geva T, Sanders S, Diogenes M, Rockenmacher S, Van Praagh R. Two-dimensional and doppler echocardiographic and pathologic characteristics of the infantile Marfan Syndrome. Am J Cardiol 1990; 65: 1230-7. [PubMed]
13. Cameron DE, Alejo DE, Patel ND, et al. Aortic root replacement in 372 Marfan patients: evolution of operative repair over 30 years. Ann Thorac Surg. 2009;87:1344-1349; discussion 1349-1350. [PubMed]
14. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. Nature. 1991;352:337-339. [PubMed]
15. Matt P, Habashi J, Carrel T, et al. Recent advances in understanding Marfan syndrome: should we now treat surgical patients with losartan? J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135:389-394. [PubMed]
16. Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. N Engl J Med. 1994;330:1335-1341. [PubMed]
17. Salim MA, Alpert BS, Ward JC, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in the Marfan syndrome. Am J Cardiol. 1994;74:629-633. [PubMed]
18. Chiu HH, Wu MH, Wang JJ, et al. Angiotensin II blockade and beta-blockade combination therapy slows down the aortic root dilatation in patients with Marfan syndrome. Circulation. 2010;122:A2134. [PubMed]
19. Matt P, Eckstein F. Novel pharmacological strategies to prevent aortic complications in Marfan syndrome. J Geriatr Cardiol. 2011 Dec;8(4):254-7. doi:10.3724/SP.J.12-63.2011.00254. [PubMed]
20. Ahimastos AA, Dart AM, Kingwell BA. Angiotensin II blockade in Marfan's syndrome. N Engl J Med. 2008;359:1732; author reply 1733-1734. [PubMed]
21. Ahimastos AA, Aggarwal A, D'Orsa KM, et al. Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2007;298:1539-1547. [PubMed]
22. Dietz HC. TGF-beta in the pathogenesis and prevention of disease: a matter of aneurysmic proportions. J Clin Invest. 2010;120:403-407. [PMC free article] [PubMed]
23. Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, et al. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. Science. 2011;332:361-365. [PMC free article] [PubMed]
24. Xiong W, Knispel RA, Dietz HC, et al. Doxycycline delays aneurysm rupture in a mouse model of Marfan syndrome. J Vasc Surg. 2008;47:166-172; discussion 172. [PubMed]
25. Chung AW, Au Yeung K, Sandor GG, et al. Loss of elastic fiber integrity and reduction of vascular smooth muscle contraction resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. Circ Res. 2007;101:512-522. [PubMed]
26. Yang HH, Kim JM, Chum E, et al. Effectiveness of combination of losartan potassium and doxycycline versus single-drug treatments in the secondary prevention of thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;140:305-312. [PubMed]
27. Byrne JS, McGuinness J, Tobin E, et al. Pravastatin prevents aortic root dilation in Marfan Syndrome. Circulation. 2008;118:5857. [PubMed]