

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

SÍNDROME DE MARFAN
EN LA EDAD PEDIÁTRICA. EXPERIENCIA DE 30 AÑOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA:

ROXANNA GARCÍA LÓPEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

TUTOR DE TESIS
DRA. MARÍA DE LA LUZ IRACHETA GEREZ.

MEXICO, D.F.

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL SÍNDROME DE MARFAN EN LA EDAD PEDIÁTRICA. EXPERIENCIA DE 30 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.




DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ,
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO.


DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI,
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.


DRA. MARÍA DE LA LUZ IRACHETA GÉREZ,
TUTOR DEL TRABAJO DE FIN DE CURSO.

SUBMISIÓN DE ESTUDIOS DE ENSEÑANZA Y DE ESTUDIOS DE POSGRADO



ÍNDICE.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Roxanna García

Lopez

FECHA: 26 enero 2004

FIRMA: Roxanna

RESÚMEN.	4
INTRODUCCIÓN.	10
OBJETIVOS.	13
JUSTIFICACIÓN.	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	14
MARCO TEÓRICO.	15
MATERIAL Y MÉTODOS.	16
RESULTADOS.	17
DISCUSIÓN.	19
CONCLUSIONES.	22
CUADROS.	23
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	27

ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL SÍNDROME DE MARFAN EN LA EDAD PEDIÁTRICA. EXPERIENCIA DE 30 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

Dra. María de la Luz Iracheta Gerez, Jefe del Departamento de Consulta Externa de Pediatría del Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Roxanna García López, residente de tercer año de Pediatría del Instituto Nacional del Pediatría.

RESÚMEN.

INTRODUCCIÓN. El presente estudio se realizó en la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en 30 años de experiencia con la finalidad de conocer la situación real que sobre síndrome de Marfan hay en esta institución y es por ello importante determinar el número de pacientes afectados, identificar los criterios mayores y menores de la Berlín Nosology con los que cumple y determinar su evolución, ya que según registra la literatura en poblaciones similares, es la enfermedad hereditaria del tejido conectivo más frecuente por lo que se hace necesario su estudio, ya que la información que de este estudio se desprenda permitirá establecer las bases estadísticas de la situación real en el Instituto Nacional de Pediatría para estudios posteriores.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y longitudinal, revisando expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de síndrome de Marfan en los últimos 30 años en el Instituto Nacional de Pediatría de la Secretaría de Salud para introducir información en una cédula que incluye variables socio - demográficas tales como edad, sexo, los criterios menores y mayores de la Revisión de Berlín Nosology para síndrome de Marfan y la evolución de dichos pacientes dentro de la institución. A la información numérica captada se le analizó en forma individual y por factores y variables, posteriormente se discutió sobre los problemas detectados utilizando elementos teóricos disponibles en la literatura. El

documento se redactó con el análisis descriptivo sintetizándolo en cuadros estadísticos.

RESULTADOS. Se reportaron 41 en 362 expedientes revisados de 1970 al 2000 con 19 niñas (46%) y 22 niños (54%), de ellos el motivo de valoración inicial fue talla alta en 25 (61%) y luxación de cristalino en 16 (39%). Hubo un incremento del 25% de la población afectada por síndrome de Marfan durante los 30 años de estudio y un promedio de incremento por cada década de 4.5%. La edad media al diagnóstico fue de 9.6 años (rango de 10 meses a 16 años) y el grupo etario mayormente afectado fue de 11 a 15 años en 37% (n= 15). El sistema que más manifestaciones clínicas presentó fue el músculo esquelético en 28 pacientes (68%). Dentro de los criterios mayores del diagnóstico de la Berlin Nosology se enlistan en orden de frecuencia la dolicoestenomelia, seguido del signo de Steinberg, pie plano, escoliosis y pectum carinatum. Como criterios menores la hipermovilidad articular y la apariencia facial (dolicocefalia, retrognatia, apiñamiento dental, hipoplasia malar, párpado inferior hendido y enoftalmos) fueron los más comunes. El sistema ocular se vio afectado en 6 niños, siendo la más importante la luxación del cristalino. Se reportan 3 pacientes con dilatación de aorta como criterio mayor y prolapso de válvula mitral como menor. Sólo un paciente presenta en forma simultánea bulas y neumotórax. Un niño presentó estrías atróficas y uno más hernia recurrente. Se encontraron 11 pacientes con algún familiar de primer grado afectados por síndrome de Marfan: la madre en 6 pacientes, el padre en 5 y algún hermano en 4. Aún no se realiza estudio genético en el instituto. 23 pacientes (53%) continúan en estudio y vigilancia, 12 (32%) se reportan como pérdida de caso, 3 (7%) como alta por mayoría de edad y 2 (5%) como muerte, siendo la causa Insuficiencia Cardíaca en ambos casos.

DISCUSIÓN. En 30 años de experiencia del Instituto Nacional de Pediatría se presentaron 41 casos con diagnóstico de síndrome de Marfan, con un incremento porcentual del 25% durante este periodo y un promedio de incremento en cada década del 4.5%, dicho hallazgo se atribuye a la mejora en el abordaje del estudio

en el paciente con talla alta o luxación de cristalino. El grupo etario mayormente afectado 11 a 15 años en un 37%.

Las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes pediátricos afectados por el síndrome de Marfan son en orden de frecuencia el sistema músculo esquelético, el ocular, el cardiovascular y el tegumentario.

Como criterios mayores de diagnóstico en la población pediátrica afectada por síndrome de Marfan son: en sistema músculo esquelético con pectum carinatum, dolicostenomelia, signo de Steinberg, escoliosis y pie plano; en ocular con ectopia lentis, en cardiovascular con dilatación de aorta y la historia familiar. Como criterios menores de diagnóstico se encuentran en músculo esquelético el pectum excavatum, hipermovilidad articular y apariencia facial característica; en ocular con iris hipoplásico y miopía; en cardiovascular con prolapso de válvula mitral, en pulmonar con neumotórax y bulas y en tegumentario con estrías atróficas y hernia recurrente. Dentro de la evolución de estos pacientes un poco más de la mitad continúan en estudio y vigilancia, una cuarta parte se perdieron y sólo 2 pacientes murieron por Insuficiencia Cardíaca.

CONCLUSIONES. Es importante el manejo multidisciplinario de los pacientes pediátricos con síndrome de Marfan al diagnóstico ya que hay manifestaciones como las oculares y cardiovasculares que se presentan a corta edad y cuyas secuelas a largo plazo se pueden evitar.

La detección y tratamiento oportunos de deformidades músculo esqueléticas mejorarán la calidad de vida de estos pacientes.

Palabra clave: síndrome de Marfan.

RETROSPECTIVE STUDY ABOUT MARFAN SYNDROME. 30 YEARS OF EXPERIENCE AT INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

Dra. Iracheta Gérez María de la Luz, Dra. García López Roxanna.

SUMMARY.

INTRODUCTION. This study was realized in the pediatric population at Instituto Nacional de Pediatría during 30 years of experience, its finality is to show the real situation about the Marfan syndrome in this institution, thus it is important to determinate the number of affected patients, to identify the major and minor criteria of the Berlin Nosology in order to determinate its evolution, because of the literature registers that in similar population Marfan syndrome is the most frequently inherited connective tissue sickness. So it's necessary this study, from the information of this document will let to stablish the statistics basis of the real situation in the Instituto Nacional de Pediatría to later studies.

MATERIAL AND METHODS. An observational, retrospective, descriptive and longitudinal study was made checking the pediatric patient's clinical files with clinical diagnosis of Marfan syndrome in the latest 30 years on Instituto Nacional de Pediatría dependent of Secretaría de Salud in order to introduce information in a score board. This score board contains some socio demographic variables, such as age, sex, major an minor criteria of the Berlin Nosology for Marfan syndrome and the evolution of these patients inside the institution. The numeric information caught was analized in individual form and for its factors and variables, after that a discussion was stablished the main topic was the problems detected using the teoric elements that the literature give. The document was redacted with the descriptive analysis using the statistics chart in order to synthesize it.

RESULTS. From 1970 to 2000, 362 files are checked, 41 reported Marfan syndrome, 19 girls (46%) and 22 boys (54%), from them the main motive of their initial evaluation was the tall height in 25 children and ectopia lentis in 16 children. There was an increment in a 25% of the affected population by Marfan syndrome

with a promedy of increment in the last 3 decades of 4.5%. The middle age at diagnosis was 9.6 years old with (range age form 10 months to 16 years old) and the etary group more affected was 11 to 15 years old in a 37% (n=15). The skeletal muscle system was that showed most of the clinical manifestations in 28 patients. Under the major criteria of the Berlin Nosology this is the list in order of frecueny: dolichostenomelia, Steinberg sign, flat foot, escholiosis and pectum carinatum. Under the minor criteria there is was: joint hipermovility, facial appearence (dolichocefalia, retrognatia, dental over crowding, malar hipoplasia, lower eyelind splited and enophtalmos). The ocular system was affected in 6 children, form them the most important was ectopia lentis. Since 1990 the echocardiographic study have been used in the institute, 3 patients reported aortic dilatation as the major criteria and mitral valve prolapse. Just one patient present both bulas and neumothorax simultaneusly. One child present atrophied wounds and one more recurrent hernia. 11 patients were found with an almost one member of the family affected in first grade by Marfan syndrome: the mother in 6 patiens, the father in 5 and some sibling in 4 cases. Genetic studies there was not made yet in the institute. 23 patiens (53%) continue under study and vigilance, 12 (32%) were reported as a lost cases, 3 (7%) egress because they get the majority age and 2 (5%) died, the cause was a cardiac disease in both cases.

DISCUSSION. In 30 years of experience at Instituto Nacional de Pediatria, 41 cases were presented with Marfan syndrome diagnosis, with an increase percentage of 25% and an increase average of 4.5% in each decade, these findings are related with a better managment in the study of tall height and ectopia lentis patients. The most etary group affected is from 11 to 15 years old, about 37%. In frecueny order, the clinical manifestations that presents in the pediatric population affected by Marfan syndrome are skeletal muscle system, ocular system, cardiovascular sytem and tegumentary system. The major criteria of diagnosis in the pediatric population affected by Marfan syndrome are in the skeletal muscle system: pectum carinatum, dolichostenomelia, Steinberg sign, escholiosis and flat foot; in the ocular system with ectopia lentis; cardiovascular

system with aortic dilatation and family history. As minor criteria of diagnosis in the skeletal muscle system are the pectum excavatum, joint hipermovility and the characteristic facial appearance; in the ocular system the hipoplastic iris and myopia; in the cardiovascular system the mitral valve prolapse; in the pulmonary system the neumothorax and bulas, and in the tegumentary system with atrophied wounds and recurrent hernia. In the evolution of these patients there is reported that 56% continued under study and vigilance, the 34% were a lost case, the 7% egress because the get the majority age and 5% died.

CONCLUSIONS. The multidisciplinary management of the pediatric patients with Marfan syndrome at diagnosis is important, because in the presentation of clinical manifestations such as ocular and cardiovascular manifestations that are present in the short ages and its sequenls in along term it could be avoided.

KEY WORD: Marfan syndrome.

INTRODUCCIÓN.

El tejido conjuntivo representa el sistema de soporte del organismo, está formado por las membranas basales que son estructuras condensadas que separan las células endoteliales y epiteliales del tejido conjuntivo intersticial, que a su vez está constituido por colágena y glicoproteínas de adhesión (fibronectina y laminina) inmersas en un gel de proteoglicanos y glicosaminoglicanos que favorecen la adherencia. La colágena es una molécula formada por 3 cadenas polipeptídicas alfa que forman 15 tipos de colágena de diferencias importantes entre sí. Las colágenas tipos I, II y III son intersticiales o fibrilares y forman parte de los tejidos de la piel, ligamentos, tendones, hueso, dentina y vasos sanguíneos; los tipos IV, V y VI son más amorfas y se presentan en tejidos intersticiales y membranas basales para participar en la proliferación y control del tránsito de factores solubles. La molécula de colágena es sintetizada en su forma precursora (precolágena) en secuencias codificables del mRNA dispersas en más de 50 exones de 54 y 108 pb. cada uno; las variaciones en la longitud de los intrones dan como resultado dos tamaños de genes: 15 a 20 kbp como el gen humano alfa-(I) y de 35 a 40 kbp como genes alfa-2 (I), alfa-1 (II) y alfa-1 (III). Cualquier pérdida de exón tendrá como resultado una lectura correcta pero con una proteína acortada entre 15 y 54 residuos que provoca enfermedades hereditarias con variabilidad y heterogeneidad diferentes. ¹

Se han descrito más de 150 enfermedades hereditarias del tejido conectivo ², la más frecuentemente descrita es el síndrome de Marfan, reconocido por estudios inmunohistológicos ³ como una anomalía en el metabolismo de la proteína fibrilina, polipéptido de la colágena tipo I componente de las microfibrillas celulares. Dichas alteraciones pueden ser anomalías en la secreción, disminución en su síntesis y anomalías del ensamble extracelular. ⁴ Los genes que codifican al receptor de colágena: sulfato condroitín y actina alfa están localizados en el brazo largo del cromosoma 15, siendo identificado su sitio por mapeo cromosómico en 15q15-121.1 y sus alelos en D15S48 y D15S1. ^{5,6} El

carácter hereditario siempre se ha considerado como autosómico dominante en el síndrome de Marfan ⁵ donde casi tres cuartas partes de las personas afectadas tienen uno de sus progenitores con el síndrome y un cuarto de ellos son únicos miembros afectados en sus familias, aunque se han descrito casos aislados de mutación en el gen de la fibrilina (heterogeneidad genética) como el reportado por Álvarez - Arratia y colaboradores ⁷ que describe formas de carácter hereditario autosómico recesivo con una presentación más severa que las dominantes y aún más que las ligadas al cromosoma X. El 15% de los sujetos afectados tienen una historia familiar negativa o presentación esporádica en generaciones salteadas, lo que explica la expresividad variable de esta enfermedad. ^{8,9}

En 1896 el pediatra francés Antoine Bernard Jean Marfan describió el caso de una niña llamada Gabrielle P. de 5 años ante la Sociedad Médica del Hospital de París la cual contaba con anomalías músculo esqueléticas progresivas que finalmente le causaron la muerte por tuberculosis en la adolescencia; en los estudios posteriores de este caso, se concluyó que la paciente era portadora de la enfermedad conocida como Aracnodactilia Contráctil Congénita (Síndrome de Beals) descrita por Beals y Hecht en 1971 y que se considera diagnóstico diferencial de la presentación severa del síndrome de Marfan. ^{9,10}

Pyeritz y McKusick ¹¹ reportan que la prevalencia del síndrome de Marfan clásico es de 4 a 6 por 100,000 personas sin predilección racial o étnica, en contraparte, el estudio realizado por Gray y colaboradores en una población escocesa ¹² reportan una incidencia de 1 en 9,800 y una prevalencia de aproximadamente 1 en 14,000. La esperanza de vida en 1972 ¹³ era marcadamente corta y las complicaciones cardiovasculares en un 93% eran la causa de muerte, principalmente relacionadas con la aorta media (hemorragia, disección o regurgitación); a través de las décadas se ha incrementado la esperanza de vida en forma significativa: 67.1 años en 1970 a 72 años en 1990 para el hombre y 74.7 años en 1970 a 78.8 años en 1990 para mujeres en la población de Estados Unidos de América ¹⁴, en el grupo británico ¹⁵ se encuentra una edad promedio de

muerte de 45.3 años siendo anteriormente de 41 años; estos incrementos se relacionan a las mejoras en los campos de tratamiento médicos y quirúrgicos.

Dentro de los diagnósticos diferenciales para esta entidad clínica se describen a la Homocistinuria, el síndrome de Stickler o Prolapso de la Válvula Mitral Idiopática, al síndrome de Aracnodactilia Contráctil Congénita y al síndrome de Erdheim o Necrosis Quística de Media Aorta.⁹

La forma de diagnóstico del síndrome de Marfan ha evolucionado durante la primera mitad del siglo XX. En 1979 Pyeritz y McKusick¹¹ propusieron criterios diagnósticos basados en los hallazgos clínicos de 50 pacientes siendo las anormalidades oculares (ectopia), en aorta (aneurisma de aorta ascendente o regurgitación aortica) y esqueléticas (dolicoestenomelia, aracnodactilia, deformidades torácicas e hiperlaxitud articular) las más comunes. En 1986 la Berlin Nosology codificó el diagnóstico sobre la base de criterios clínicos mediante la identificación de rasgos que normalmente se ven en el síndrome de Marfan de cualquier órgano, lo que creó sobre diagnóstico del mismo. La última propuesta es de Paepe y colaboradores¹⁰, quienes revisan los criterios de la Berlin Nosology y forman criterios clínicos mayores y menores de los sistemas ocular, cardiovascular, pulmonar, tegumentario y nervioso, así como condiciones hereditarias y el potencial análisis molecular para un mejor diagnóstico de la entidad.

El diagnóstico de Marfan es completamente clínico y dada la gran variedad de manifestaciones que presenta fue necesaria la discusión y acuerdo general de profesionales expertos en el campo, siendo finalmente codificado en una serie de criterios. (CUADRO 1)

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la frecuencia con que se presenta el síndrome de Marfan en la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en 30 años de experiencia.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Identificar las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes pediátricos afectados por el síndrome de Marfan en la experiencia de 30 años del Instituto Nacional de Pediatría.

Describir el grupo etario mayormente afectado por el síndrome de Marfan en la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en 30 años de experiencia.

Identificar los criterios menores de diagnóstico que presentan los pacientes con síndrome de Marfan en la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en 30 años de experiencia.

Identificar los criterios mayores de diagnóstico que presentan los pacientes con síndrome de Marfan en la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en 30 años de experiencia.

Describir la evolución del paciente con síndrome de Marfan en la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en 30 años de experiencia.

JUSTIFICACIÓN.

Considerando:

Que hay una significativa morbilidad en la población pediátrica según datos reportados en la literatura por el síndrome de Marfan,

Que no se han realizado estudios previos en el Instituto Nacional de Pediatría sobre la frecuencia con que se presenta el síndrome de Marfan en la población pediátrica en 30 años de experiencia y

Que el conocer dicha prevalencia, permitirá establecer bases estadísticas en el Instituto Nacional de Pediatría para estudios posteriores, se hace necesario el presente estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Con qué frecuencia se presenta el Síndrome de Marfan en la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 30 años?

¿Qué manifestaciones clínicas presentan los pacientes pediátricos afectados por el síndrome de Marfan en los 30 años de experiencia del Instituto Nacional de Pediatría?

¿Qué evolución registran los expedientes de pacientes pediátricos afectados por síndrome de Marfan del Instituto Nacional de Pediatría en 30 años de experiencia?

MARCO TEÓRICO.

- **DEFINICIÓN OPERACIONAL.**

SÍNDROME DE MARFAN. conjunto de criterios clínicos de carácter autosómico dominante ⁵ de los sistemas ocular, cardiovascular, pulmonar, tegumentario y nervioso ¹⁰ causado por anomalías en la secreción, disminución en la síntesis y anomalías del ensamble extracelular ⁴ del metabolismo de la proteína fibrilina, polipéptido del colágeno tipo I ³.

CRITERIO: hallazgo clínico de repetición de varios órganos o sistemas y naturaleza de la historia familiar.

CRITERIO MAYOR: hallazgo clínico de alta especificidad diagnóstica que es relativamente infrecuente en otras condiciones clínicas o en la población general.

CRITERIO MENOR: hallazgo clínico presente en otras condiciones clínicas, de poca especificidad diagnóstica. Si se presenta un número condicionante de criterios menores se pueden convertir en criterio mayor.¹⁰

EVOLUCIÓN. Sucesión de partes por las que pasa una enfermedad desde su origen: curación, mejoría, muerte, extravío. ¹⁶

- **VARIABLES.**

VARIABLES INDEPENDIENTES. Criterios mayores y menores de diagnóstico.

VARIABLES DEPENDIENTES. Edad y sexo.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal durante 6 meses revisando expedientes clínicos de pacientes pediátricos de 0 a 17 años capturados en el Archivo General y la Consulta Externa de Pediatría dentro de los primeros 30 años en el Instituto Nacional de Pediatría de la Secretaría de Salud con diagnóstico clínico de síndrome de Marfan.

La información obtenida se introdujo en una cédula (CUADRO 2) que incluía variables socio – demográficas tales como número de expediente, edad, sexo, diagnóstico inicial motivo de estudio, los criterios menores y mayores de la Revisión de Berlin Nosology para síndrome de Marfan y la evolución de dichos pacientes dentro de la institución. Se excluyeron expedientes de pacientes que durante el estudio fueron diagnosticados con Homocistinuria, síndrome de Stickler o Prolapso de la Válvula Mitral Idiopática, síndrome de Aracnodactilia Contráctil Congénita y síndrome de Erdheim o Necrosis Quística de Media Aorta.

A la información numérica captada en la cédula se le analizó en forma individual y posteriormente agrupándola por variables describiendo en porcentaje, media y promedio. Se calculó el incremento porcentual para conocer la tendencia del fenómeno a través de los años por la fórmula:

$$IP = \frac{n1 - n0}{n0} \text{ donde, } \begin{array}{l} n1 = \text{población última} \\ n0 = \text{población anterior.} \end{array}^{17}$$

Se realizó una discusión sobre los problemas detectados utilizando elementos teóricos disponibles en la literatura.

El documento se redactó con el análisis descriptivo sintetizándolo en cuadros estadísticos.

Este estudio se realizó de acuerdo con lo establecido en las cartas de Helsinki modificadas en Japón y cuyo contenido se clarifica en la Ley General de Salud, en los artículos del 100 al 104.

RESULTADOS.

1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.

El diagnóstico de síndrome de Marfan en pacientes pediátricos de los Archivos General y de la Consulta Externa de Pediatría del Instituto Nacional de Pediatría fue de 41 en 362 expedientes revisados de 1970 al 2000 con 19 niñas (46%) y 22 niños (54%). Los motivos por el que buscaron valoración inicial fueron la talla alta en 25 niños (61%) y luxación de cristalino en 16 (39%). A lo largo de 30 años de experiencia se incrementó un 25% la población afectada por síndrome de Marfan con un promedio de incremento en las 3 décadas del estudio de 4.5%. La edad media al diagnóstico fue de 9.6 años (rango de edad de 10 meses a 16 años) y el grupo etario mayormente afectado fue de 11 a 15 años en 37% (n= 15), seguido de 6 a 10 años en 34% (n= 14), 1 a 5 años en 22% (n=9), 16 a 18 años en 5% (n=2) y en menores de 1 año en 2% (n=1).

(CUADRO 3)

2. HALLAZGOS CLINICOS.

Se buscaron intencionadamente las características clínicas de la Revisión de Berlin Nosology en cada paciente. (CUADRO 4)

- **MANIFESTACIONES MÚSCULO ESQUELÉTICAS.**

Es el sistema que se vió afectado mayormente con un 68%(n=28). Dentro de los criterios mayores del diagnóstico de la Berlin Nosology se enlistan en orden de frecuencia el índice segmento superior / inferior o envergadura / talla (dolicostenomelia) mayor de 1.05 en 26 pacientes como el más frecuente, seguido del signo muñeca - dedo o Steinberg en 20 niños, pie plano en 16 pacientes, escoliosis en 15 y pectum carinatum en 11 personas.

Como criterios menores la hiper movilidad articular se presentó en los 28 pacientes, seguido por la apariencia facial en 19 niños y de éstas la mayormente

registrada fue la dolicocefalia (n=19), seguido por retrognatia (n=16), apiñamiento dental (n=12), hipoplasia malar (n=10), párpado inferior hendido (n=9) y enoftalmos (n=8).

- **MANIFESTACIONES OCULARES.**

Afectó a 6 niños (39%), siendo la manifestación más importante la luxación del cristalino (n=16) con un rango de edad de presentación entre los 2 meses y 6 años con una media de 2.7 años; se describe también la presencia de miopía por hipoplasia del músculo ciliar en 14 pacientes e hipoplasia de iris en 7. En este Instituto no se realiza queratometría.

- **MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES.**

En esta institución a partir de 1990 se realiza estudio ecocardiográfico, por lo que a partir de entonces hay evaluación de los pacientes con síndrome de Marfan en busca de alteraciones por éste método. Se reportan 3 pacientes con dilatación de aorta como criterio mayor y 3 niños con prolapso de la válvula mitral.

- **MANIFESTACIONES TEGUMENTARIAS.**

Un niño presentó estrías atróficas y uno más hernia recurrente.

- **MANIFESTACIONES PULMONARES.**

Sólo un paciente presenta en forma simultánea bulas y neumotórax.

- **HISTORIA FAMILIAR O GENÉTICA.**

Se encontraron 11 pacientes con algún familiar de primer grado afectados por síndrome de Marfan (14%) siendo éstos: la madre en 6 pacientes, el padre en 5 y algún hermano en 4. Aún no se realiza estudio genético en el instituto.

3. EVOLUCIÓN.

23 pacientes (53%) continúan en estudio y vigilancia, 12 (32%) se reportan como pérdida de caso, 3 (7%) como alta por mayoría de edad y 2 (5%) como muerte, siendo la causa Insuficiencia Cardíaca en ambos casos.

DISCUSIÓN.

La extensa lista de manifestaciones del síndrome de Marfan se explican por ser una enfermedad hereditaria del tejido conectivo caracterizado por la presencia de un defecto en la fibrilina, proteína de la matriz extracelular que forma parte de los ligamentos, tendones, pericondrio, periostio, dermis y microfibrillas musculares.¹⁸

El registro de pacientes con síndrome de Marfan en este estudio es reducido (sólo 41), pero a lo largo de 30 años de experiencia se presenta un incremento significativo del 25% y un promedio de aumento por década de 4.5%, dicho hallazgo se atribuye a la mejora en el abordaje del estudio en el paciente con talla alta o luxación de cristalino que en nuestro estudio fueron motivo de valoración inicial. Tal incremento se observa también en estudios realizados por expertos, los cuales registraron en 1979 una prevalencia de 4 a 6 paciente en 100 mil habitantes con un incremento para el año 1994 de un paciente en 14 mil habitantes.^{11,12}

Los criterios diagnósticos de síndrome de Marfan envuelven múltiples órganos siendo el ojo, la aorta y el esqueleto los más afectados en mayor o menor grado en cada paciente. En la publicación hecha por Fuchs en 1997¹⁹ se describe al esqueleto como el sistema mayormente afectado, coincidiendo con lo reportado en este estudio ya que el 69% de la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría presenta afectación músculo esquelética, de los cuales la hipermovilidad articular (evidente a la maniobra de muñeca - dedo y la presencia de pie plano), dolicostenomelia (relación segmento inferior / segmento superior usualmente mayor a 2 desviaciones estándar independientemente de la edad, raza o sexo), la apariencia facial característica (dolicocefalia, retrognatia, apiñamiento dental, hipoplasia malar, párpado inferior hendido y enoftalmos), la escoliosis y las deformidades torácicas (pectum carinatum o excavatum) son las manifestaciones detectadas. Grahame y Pyeritz¹⁸ demostraron que las manifestaciones músculo esqueléticas y dérmicas que se presentan a edades tempranas están relacionados con una gran hipermovilidad en articulaciones y piel que a largo plazo evolucionan

a complicaciones importantes para lo cual la Academia Americana de Pediatría²⁰ describe que el seguimiento en este sistema debe incluir la medición de altura, segmento inferior, segmento superior, las manos, dedos y pies en todas las edades y considerar el uso de radiografía para determinar la edad ósea así como determinar el estado puberal ya que en algunos casos se recomienda el uso de hormonas para limitar el crecimiento.

La luxación de cristalino se encontró en 16 pacientes (39%) seguida de la miopía en 14 (34%) que se presentan debido a la alteración de la estructura de los músculos extra oculares y los ligamentos. El estudio de Alcorn en niños con síndrome de Marfan y luxación de cristalino²¹ reporta cifras similares con 25% de niños afectados que lo presentan antes de los 5 años, sobresale el hecho de que en este estudio el rango de edad de luxación ocurra entre los 2 meses y 6 años con una media de 2.7 años. Ya que es una manifestación frecuente después del esqueleto y se presenta a corta edad, la Asociación Americana de Pediatría recomienda el examen ocular por oftalmólogo en busca de anomalías en el reflejo rojo y datos de ectopia en lámpara hendida en forma anual.²⁰

Seis de nuestros pacientes presentan algún familiar en primer grado afectado por el síndrome ya diagnosticado, éste hecho es considerado criterio mayor para el diagnóstico y ya que el síndrome es transmitido en forma autosómica dominante, hay un 50% de riesgo de transmitir el defecto en cada embarazo por lo cual se recomienda la evaluación de cada miembro de la familia afectado en forma integral por genetista, cardiólogo, oftalmólogo, ortopedista, dermatólogo y neumólogo. En pacientes adolescentes es de utilidad el discutir los factores de transmisión del defecto en cada embarazo así como el riesgo de ruptura de aorta durante la gestación.²⁰

Tres pacientes tuvieron evidencia ecocardiográfica de afectación cardiovascular siendo la dilatación de aorta ascendente el hallazgo detectado asociado a la presencia simultánea de prolapso de la válvula mitral que no se reporta en la literatura. Llama la atención que sólo en 28 pacientes se realizó estudio ecocardiográfico, siendo la posible causa la introducción de éste estudio de

gabinete desde 1990 en el Instituto Nacional de Pediatría. En la evolución de nuestros pacientes se reportan 2 muertes atribuidas a insuficiencia cardiaca. En niños y adolescentes con síndrome de Marfan, las manifestaciones cardiovasculares causan la muerte e incapacidad a largo plazo y esto depende de la edad a la presentación ²². En contraparte, El Habbal y cols. ²³ reportan una prevalencia de complicaciones cardiovasculares en menores de 10 años baja (sólo el 4.3%). Como medidas de seguimiento en consulta, la Asociación Americana de Pediatría recomienda la búsqueda de soplo que indique la presencia de insuficiencia de la válvula aórtica y prolapso o insuficiencia de la válvula mitral, el ritmo cardiaco y la referencia a cardiólogo para realizar ecocardiograma al momento de diagnóstico y en forma semestral o anual en pacientes con síncope o dolor torácico para la búsqueda de dilatación rápida de la aorta y valoración del uso de beta bloqueador para retrasar la progresión de la misma. ^{22, 23}

Finalmente, en menor grado con un paciente se reportan a las anomalías pulmonares y tegumentarias con dos pacientes, en la literatura se reporta una prevalencia de neumotórax y bulas de enfisema en el síndrome de Marfan clásico desconocidas pero sí en cambio es conocido que hay una marcada reducción en la capacidad total y el volumen residual pulmonares que se asocian con deformidades tales como la xifoescoliosis o el pectum excavatum ¹¹ que la mayoría de pacientes pediátricos en este instituto presenta por lo que es necesaria la valoración de la función pulmonar al detectar cualquiera de estos defectos.

CONCLUSIONES.

En la población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en 30 años de experiencia:

- Se presentaron 41 casos con diagnóstico de síndrome de Marfan, con un incremento porcentual del 25% y un promedio de incremento en cada década del 4.5%, atribuido a la mejora en el abordaje de pacientes con talla alta y luxación de cristalino.
- El grupo etario mayormente afectado por el síndrome de Marfan es de 11 a 15 años en un 37%.
- Las manifestaciones clínicas que presentan en orden de frecuencia son en los sistemas músculo esquelético, ocular, cardiovascular y tegumentario.
- Como criterios mayores de diagnóstico de la Berlin Nosology se encuentran en el sistema músculo esquelético el pectum carinatum, dolicoestenomelia, signo de Steinberg, escoliosis y pie plano; en el ocular la ectopia lentis, en el cardiovascular la dilatación de aorta y la historia familiar.
- Como criterios menores de diagnóstico se encuentran en músculo esquelético el pectum excavatum, hiper movilidad articular y apariencia facial característica; el ocular con iris hipoplásico y miopía, cardiovascular con prolapso de válvula mitral, el pulmonar con neumotórax y bulas y tegumentario con estrías atróficas y hernia recurrente.
- Dentro de la evolución de estos pacientes se reporta en un 56% continuar en estudio y vigilancia, en 32% la pérdida del caso, en 7% el alta por mayoría de edad y en 5% la muerte.
- Es importante el manejo multidisciplinario al diagnóstico ya que hay manifestaciones como las oculares y cardiovasculares que se presentan a corta edad y cuyas secuelas a largo plazo se pueden evitar.
- La detección y tratamiento oportunos de deformidades músculo esqueléticas mejorarán la calidad de vida de estos pacientes.

CUADROS.

CUADRO 1. Criterios diagnósticos revisados de la Berlin Nosology para Síndrome de Marfan ¹⁰

SISTEMA MÚSCULO ESQUELÉTICO Debe presentarse por lo menos 2 de los componentes del criterio mayor o un criterio mayor más 2 criterios menores.	CRITERIO MAYOR. Presentar 4 de las manifestaciones siguientes: <ul style="list-style-type: none">• Pectum carinatum• Pectum excavatum que requiere cirugía• Índice reducido de segmento superior e inferior o índice mayor de 1.05 de la envergadura en proporción a la estatura.• Signos de muñeca y dedos• Escoliosis mayor a 20 grados o espondilolistesis• Extensión reducida de los codos (menor 170grados)• Desplazamiento de maléolo medio que cause pie plano• Protusión acetabular de cualquier grado (por radiología)
SISTEMA OCULAR. Deben presentarse por lo menos 2 de los criterios menores.	CRITERIO MENOR. <ul style="list-style-type: none">• Pectum excavatum de severidad moderada• Hiper movilidad articular• Paladar arqueado con apiñamiento dental• Apariencia facial (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, Retrognatia, párpado inferior hendido) CRITERIO MAYOR. <ul style="list-style-type: none">• Ectopia lentis
SISTEMA CARDIOVASCULAR. Deben presentarse un criterio mayor o sólo uno de los menores.	CRITERIO MENOR. <ul style="list-style-type: none">• Implantación de córnea anómala (medida por queratometría)• Incremento de la longitud axial del globo ocular (medida por ultrasonido)• Iris hipoplásico o hipoplasia del músculo ciliar que causa miopía. CRITERIO MAYOR <ul style="list-style-type: none">• Dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación aortica o• Disección de la aorta ascendente
SISTEMA PULMONAR. Debe presentarse uno de los criterios menores.	CRITERIO MENOR <ul style="list-style-type: none">• Prolapso de la válvula Mitral con o sin regurgitación• Dilatación de la arteria pulmonar, en ausencia de estenosis valvular O periférica pulmonar o cualquier causa obvia por debajo de los 40 años.• Calcificación de la Mitral por debajo de los 40 años o• Dilatación o disección de la aorta descendente torácica o abdominal por debajo de los 50 años. CRITERIO MAYOR. <ul style="list-style-type: none">• Ninguno
PIEL Y TEGUMENTOS. Debe presentarse uno de los criterios menores.	CRITERIO MENOR. <ul style="list-style-type: none">• Neumotórax espontáneo o• Bulas apicales (determinado por radiografía de tórax) CRITERIO MAYOR. <ul style="list-style-type: none">• Ninguno
MÉDULA ESPINAL. Debe presentarse el criterio mayor.	CRITERIO MENOR. <ul style="list-style-type: none">• Estrías atróficas no asociadas a cambios del peso, embarazo o estrés repetitivo.• Hernia recurrente o incisional. CRITERIO MAYOR. <ul style="list-style-type: none">• Ectasia lumbosacra por tomografía computada o resonancia magnética
HISTORIA FAMILIAR O GENÉTICA. Debe presentarse uno de los criterios mayores.	CRITERIO MENOR <ul style="list-style-type: none">• Ninguno CRITERIO MAYOR. <ul style="list-style-type: none">• Tener un padre, hijo o hermano afectado.• Presencia de mutación FBN1 conocido o• Presencia de haplotipo FBN1 heredado por ascendencia. CRITERIO MENOR. <ul style="list-style-type: none">• Ninguno.

**CUADRO 2. Cédula de recolección de datos para el estudio retrospectivo
del síndrome de Marfan en la edad pediátrica en 30 años
en el Instituto Nacional de Pediatría.**

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS REVISADOS PARA SÍNDROME DE MARFAN

Nombre _____ Sexo: M F N° expediente _____

Diagnóstico inicial _____ Edad al diagnóstico _____

Fecha de diagnóstico _____ Originario _____ n° teléfono _____

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

SISTEMA MUSCULO ESQUELÉTICO.

- Pectum carinatum SI NO Signos de muñeca y dedos SI NO
- talla _____ peso _____
- Segmento Superior _____ Segmento Inferior _____
- Índice SS/SI _____ Envergadura _____
- Escoliosis SI NO pie plano SI NO
- Pectum excavatum SI NO Hiper movilidad articular SI NO
- Paladar arqueado con apiñamiento dental SI NO
- Dolicocefalia SI NO hipoplasia malar SI NO enoftalmos SI NO
- retrognatia SI NO párpado inferior hendido SI NO

SISTEMA OCULAR.

Agudeza visual OD _____ OI _____

- Ectopia lentis SI NO
- Queratometría _____
- Longitud axial del globo ocular _____ Incrementado y medida por ultrasonido
- Iris hipoplásico SI NO miopía. SI NO

SISTEMA CARDIOVASCULAR.

diámetro de la aorta ascendente (dilatado) _____

- regurgitación aortica SI NO Disección de la aorta ascendente SI NO
- Prolapso de la válvula mitral SI NO regurgitación de la válvula mitral SI NO
- diámetro de la arteria pulmonar (dilatado) _____
- ausencia de estenosis valvular SI NO ausencia de estenosis periférica pulmonar SI NO
- Calcificación de la mitral SI NO disección de la aorta descendente torácica SI NO
- diámetro de la aorta abdominal (dilatado) _____

SISTEMA PULMONAR.

- Neumotórax espontáneo SI NO Bulas apicales SI NO

PIEL Y TEGUMENTOS.

- Estrías atróficas SI NO Hernia recurrente o incisional. SI NO

MEDULA ESPINAL.

- Ectasia lumbosacra SI NO

HISTORIA FAMILIAR O GENÉTICA.

- Padre SI NO quién _____ hermano SI NO cuantos _____
- mutación FBN1 conocido SI NO
- haplotipo FBN1 heredado por ascendencia SI NO

EVOLUCIÓN:

Pérdida del caso SI NO

Muerte SI NO CAUSA:

DIAGNOSTICOS AGREGADOS:

ROXANNA GARCIA LOPEZ
PEDIATRIA MEDICA

CUADRO 3. Características de los pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de Marfan del Instituto Nacional de Pediatría de 1970 a 2000.

		PACIENTES AFECTADOS (n)	%
GÉNERO	Femenino	19	46
	Masculino	22	54
	TOTAL	41	100
GRUPO ETARIO	Menor de 1 año	1	2
	1 a 5 años	9	22
	6 a 10 años	14	34
	11 a 15 años	15	37
	16 a 18 años	2	5
	TOTAL	41	100
DECADAS	1970 a 1979	4	10
	1980 a 1990	8	20
	1990 a 2000	29	70
	TOTAL	41	100
MOTIVO DE VALORACIÓN INICIAL	Talla alta	25	61
	Luxación de cristalino	16	39
	TOTAL	41	100

CUADRO 4. Características clínicas por sistemas de 41 pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de Marfan del Instituto Nacional de Pediatría de 1970 a 2000.

Manifestaciones clínicas	Pacientes afectados (n)
MÚSCULO ESQUELÉTICO	28/41
Hipermovilidad articular	28
Índice segmento superior/inferior o envergadura/talla Mayor de 1.05	26
Signo muñeca dedo	20
Dolicocefalia	19
Retrognatia	17
Pie plano	16
Escoliosis	15
Apiñamiento dental	12
Pectum carinatum	11
Hipoplasia malar	10
Párpado inferior hendido	9
Enoftalmos	8
Pectum excavatum	7
OCULAR	16/41
Ectopia lentis	16
Miopía	14
Iris hipoplásico	7
HISTORIA FAMILIAR O GENETICA	6/41
Padre o hermanos afectados	6
CARDIOVASCULAR	3/41
Dilatación de aorta ascendente	3
Prolapso de válvula Mitral	3
TEGUMENTARIO	2/41
Estrías atróficas	1
Hernia recurrente	1
PULMONAR	1/41
Neumotórax	1
Bulas	1

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Prokof DJ. Mutations in collagen genes as a cause of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 1992; 326: 540-46.
2. Sakai LY, Burgeson RE. Current knowledge and research directions in heritable disorders of connective tissue. *Matrix Biol* 1996; 15: 211-29.
3. McKusick VA. The defect in Marfan syndrome. *Nature* 1991; 352: 279-81.
4. Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 152-9.
5. Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 935-9.
6. Sarfarazi M, Tsiouras P, Del Mastro R et al. A linkage map of 10 loci flanking the Marfan syndrome locus on 15q: results of an International Consortium Study. *J Med Genet* 1992; 29: 75-80.
7. Álvarez-Arratia MC, Muñoz A, Martínez CS et al. Herencia autosómica recesiva en el síndrome de Marfan. *Arch Inst Cardiol Méx* 1992; 62: 379-82.
8. Tsiouras P. Marfan syndrome: a mystery solved. *J Med Genet* 1992; 29: 73-4.
9. Sotos JF. Overgrowth. *Clinical Ped* 1997: 91-4.
10. Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62: 417-26.
11. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: Diagnosis and Management. *N Engl J Med* 1979; 300: 772-77.
12. Gray JR, Bridges AB, Faed MJW. Ascertainment and severity of Marfan syndrome in a Scottish population. *J Med Genet* 1994; 31: 51-4.

13. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1972; 236: 804-8.
14. United States Bureau of the Census. Statistical Abstract of the United States, Washington, DC 1992; 112: 192.
15. Gray JR, Bridges AB, West RR et al. Life expectancy in British Marfan syndrome populations. *Clin Genet* 1998; 54: 124-28.
16. Navarro-Beltrán I. et al. DICCIONARIO TERMINOLÓGICO DE CIENCIAS MÉDICAS. 13ª ed., España, Salvat editores, 1993, 1319 pp.
17. Rojas-Soriano, R. GUÍA PARA REALIZAR INVESTIGACIONES SOCIALES. 7ª ed. México, Plaza y Valdés editores, 1991, 286 pp.
18. Grahame R, Pyeritz RE. The Marfan syndrome: joint and skin manifestations are prevalent and correlated. *Brit J Rheum* 1995; 34: 126-31.
19. Fuchs J. Marfan syndrome and other systemic disorders with congenital ectopia lentis: a Danish national survey. *Acta Paediatr* 1997; 26: 947-52.
20. Committee on Genetics. On American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with Marfan syndrome. *Pediatrics* 1996; 98: 970-82.
21. Alcorn DM, Maumenee I. The natural history of lens dislocation in children with the Marfan syndrome (abstr): *Am J Hum Genet* 1998; 45: 38.
22. Sisk HE, Zahka KG, Pyeritz RE. The Marfan syndrome in early childhood: analysis of 15 patients diagnosed of less than 4 year of age. *Am J Cardiol* 1983; 52: 253-8.
23. El Habbal MH. Cardiovascular manifestations of Marfan's syndrome in the young. *Am Heart J* 1992; 129: 732-57