

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“IGNACIO CHAVEZ”  
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA**



**PREVALENCIA DE AORTA BIVALVA  
EN SÍNDROME DE MARFAN**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**P R E S E N T A :**

**DR. CARLOS BENITO SANTIAGO PASTELIN**

**Asesor: Dr. Carlos Pineda Villaseñor**

**Co-asesor: Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra**

**México, D. F.**

**Noviembre de 2006**



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.

---

**Dr. Carlos Pineda Villaseñor**  
**Asesor de Tesis.**  
**Subdirector de Investigación,**  
**Instituto Nacional de Rehabilitación**

---

**Dr. Luís Amezcua Guerra**  
**Co-asesor de tesis.**  
**Médico reumatólogo**  
**Investigador en Ciencias Médicas**  
**Departamento de Inmunología**  
**Instituto Nacional de Cardiología**  
**“Ignacio Chavez”**

---

**Dr Manuel Martinez-Lavin.**  
**Profesor titular del curso.**  
**Jefe del servicio de Reumatología**

---

**Dr. Fernando Guadalajara Boo**  
**Jefe de Enseñanza**  
**Instituto Nacional de Cardiología**  
**“Ignacio Chávez”**

## **DEDICATORIA**

**Mamá y papá, les agradezco mi formación y espero que se encuentren bien ahora que están juntos, ya sin sufrimiento.**

**Tío Pedro... Solo puedo decirle “gracias por todo”**

**Al resto de mi familia por el apoyo incondicional que me han dado siempre**

**Fany, gracias por tu comprensión, por ser mi esposa y todo lo que eso representa.**

**Doctores: Luis H Silveira Torre, Carlos Pineda Villaseñor, Mary Carmen Amigo, Angélica Vargas y Luis Amezcua.**

**Gracias por sus enseñanzas y consejos.**

**Dr. Manuel Martinez-Lavin, gracias por permitirme ingresar a lo que fué una maravillosa formación, con una gran calidad humana.**

**A mis compañeras de generación: Aline y Maria Isabel**

**No pude encontrar mejor equipo, ni mejores amigos en ninguna otra parte. Gracias!!!**

# ÍNDICE

	<b>PÁGINA</b>
<b>Firmas</b>	<b>1</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>3</b>
<b>Índice</b>	<b>4</b>
<b>Introducción</b>	<b>5</b>
<b>Resumen</b>	<b>6</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>8</b>
<b>Objetivo</b>	<b>10</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>11</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>12</b>
<b>Resultados</b>	<b>13</b>
<b>Caso 1</b>	<b>13</b>
<b>Caso 2</b>	<b>15</b>
<b>Caso 3</b>	<b>16</b>
<b>Caso 4</b>	<b>17</b>
<b>Discusión</b>	<b>18</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>20</b>
<b>Direcciones futuras</b>	<b>21</b>
<b>Anexo I (instrumentos de recolección de datos)</b>	<b>22</b>
<b>Anexo II (tablas y figuras)</b>	<b>26</b>
<b>Referencias</b>	<b>31</b>

## **INTRODUCCIÓN:**

El síndrome de Marfan (SM) y la aorta bivalva ABV son las causas más prevalentes cuando se analizan las causas de disección aórtica en sujetos menores de 40 años. Recientemente se demostró que en los pacientes con SM y en aquellos con ABV existen alteraciones tanto en la cantidad como en la calidad de las proteínas de la matriz extra celular secretadas por las células del músculo liso vascular. Hay incremento en la producción de metaloproteasas (MMP), especialmente de MMP-2.

A pesar de las similitudes histológicas entre ambos padecimientos y su relativa alta prevalencia, apenas existen informes en la literatura sobre la asociación de ambos padecimientos en un mismo paciente. Por otro lado, no hay ningún estudio publicado explorando la prevalencia de la AVB en pacientes con SM.

Este estudio busca la prevalencia de la coexistencia de ambas entidades.

## **RESUMEN**

El SM y la ABV son las principales causas de dilatación y disección aórtica no inflamatoria en pacientes menores de 40 años. Recientemente se ha demostrado que en ambas patologías hay alteraciones similares en el metabolismo de las proteínas de la matriz extracelular y en la apoptosis de las células del músculo liso vascular. No hay estudios que evalúen la prevalencia de ABV en pacientes con SM.

### **Métodos:**

Estudio de corte transversal y recolección retrolectiva de datos, incluyendo 89 pacientes con SM de acuerdo a la nosología de Gante. Se investigó la presencia de ABV detectada por ecografía, resonancia magnética o tomografía computada. La cohorte se dividió en dos grupos según la presencia o ausencia de ABV. Ambos grupos se compararon para la presencia de otros criterios clínicos mayores del SM. Se asumió una distribución no paramétrica. Para comparaciones se usó prueba de Mann-Whitney con significancia de  $P < 0.05$ .

### **Resultados:**

En cuatro pacientes se encontró ABV, 2 hombres y 2 mujeres con una edad promedio de  $23.5 \pm 15.3$  años. Los 85 pacientes con SM que no presentaron ABV (45 de género masculino y 40 femenino) tuvieron una edad promedio de  $24.90 \pm 13.3$  años ( $p = NS$ ). La prevalencia calculada de AVB en SM fue de 4.49%.

La dilatación de la raíz aórtica se encontró en 62 de 89 (69.6%) pacientes con SM y en cuatro de cuatro (100%) pacientes con ABV y en 58 de 85 (68.23%) sin ABV ( $P = 0.099$ ). Aneurismas aórticos en un total de 21 de 89 (28%) pacientes con SM y en dos de cuatro (50%) con ABV y en 19 de 85



(22.3%) sin AVB (P= 0.26). Disección de Aorta ascendente en 15 de 89 (16.8%) pacientes con SM y en dos de cuatro (50%) con AVB y en 13 de 85 (15.2%) sin AVB, (P= 0.19). Hiper movilidad articular en 65 de 89 (73.0%) pacientes con SM y en dos de cuatro (50%) con AVB y en 63 de 85 (74.1%) pacientes sin AVB (P = 0.85). Signo de Steinberg en 73 de 89 (82%) pacientes con SM y en uno de cuatro (25%) con AVB y en 72 de 85 (84.7%) pacientes sin AVB (P= 0.044). Signo de Walker-Murdoch en 71 de 89 (88.7%) pacientes con SM y en uno de los cuatro (25%) pacientes con AVB y en 70 de 85 (82.3%) pacientes sin AVB, (P= 0.053). La ectopia lentis se encontró en 51 de 89 pacientes (57.3%) con SM y en uno de los cuatro (25%) pacientes con AVB y en 50 de 85 (58.2%) pacientes sin AVB, (P =0.25). La historia familiar genética mostró familiares de 1er grado con SM en 53 de 89 pacientes (59.5%) y en todos los pacientes con AVB (100%) y en 49 de 85 (57.6%) sin AVB, (P= 0.056).

De los 4 pacientes con AVB dos requirieron cirugía de Bentall y de Bono, otra se consideró fuera de tratamiento quirúrgico y uno se encuentra en vigilancia cardiovascular estrecha por dilatación aneurismática de aorta.

## **Conclusiones**

Nuestro estudio mostró una prevalencia del 4.4% de AVB en SM, la cual es superior a la reportada en la población general y en otras series de pacientes con SM

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con SM y AVB y sin ella no mostraron diferencias significativas

La coexistencia de SM y AVB conlleva un pronóstico cardiovascular más grave. Aunque no significativo, la tendencia es hacia un incremento en la frecuencia de dilatación y disección de la aorta.

## ANTECEDENTES

El síndrome de Marfan (SM) es un padecimiento hereditario del tejido conectivo que afecta principalmente a los sistemas cardiovascular, músculo-esquelético y ocular (1). Su prevalencia es de aproximadamente 0.02% en la población en general (2), sin predilección geográfica o por sustrato étnico. El SM es la consecuencia de mutaciones en el gen *FBN-1* (localizado en el locus 15q15-21.1), el cual codifica a la fibrilina 1. Esta glucoproteína es uno de los principales componentes de las microfibrillas de la matriz extracelular del tejido conectivo, y está predominantemente localizada en la aorta, zónula ciliar, periostio y piel (3). Las complicaciones cardiovasculares, en especial los aneurismas y disecciones de la aorta torácica, afectan hasta a un 50% de los pacientes con SM, siendo los principales contribuyentes para la morbilidad y muerte prematura hasta en el 90% de estos pacientes (4,5). Hasta el momento, se han descrito más de 600 mutaciones del gen *FBN-1* en pacientes con SM. En un 70% de los pacientes es posible identificar un patrón hereditario de tipo autosómico dominante, el resto corresponden a mutaciones *de novo* (1,6,7).

La aorta bivalva (ABV) es la cardiopatía congénita más común, con una prevalencia de 1-2 % en la población general (2). Su etiología es desconocida, pero se han implicado alteraciones en la organización y estructura de las microfibrillas de la matriz extracelular en su patogénesis (2). La AVB se asocia con el desarrollo de aneurismas y disección de la aorta torácica. Aunque no se considera una alteración estrictamente genética, se ha encontrado un patrón de herencia autosómico dominante en algunas familias (8).

Cuando se analizan las causas de disección aórtica en sujetos menores de 40 años, las causas más prevalentes se encuentran el SM y la ABV (9).

Recientemente se demostró que en los pacientes con SM y en aquellos con ABV existen alteraciones tanto en la cantidad como en la calidad de las proteínas de la matriz extra celular secretadas por las células del músculo liso vascular. Hay incremento en la producción de metaloproteasas (MMP), especialmente de MMP-2. Este incremento en la actividad proteolítica de las proteínas de la matriz extracelular parece jugar un papel crucial en la inducción de apoptosis de las células del músculo liso vascular, llevando en último término al debilitamiento de la pared aórtica (2).

A pesar de las similitudes histológicas entre ambos padecimientos y su relativa alta prevalencia, apenas existen informes en la literatura sobre la asociación de ambos padecimientos en un mismo paciente (10). Por otro lado, no hay ningún estudio publicado explorando la prevalencia de la AVB en pacientes con SM.

## **OBJETIVO:**

### **Objetivo pimary:**

Identificar la prevalencia de ABV en una cohorte de pacientes con SM.

### **Objetivo secundario:**

Describir las características clínicas y de imagen de los pacientes con SM y ABV y compararlas con las presentes en pacientes con SM sin ABV.

## **HIPOTESIS:**

### **Hipótesis nula:**

La prevalencia de ABV es similar en pacientes con SM y en la población general.

### **Hipótesis alterna:**

La prevalencia de ABV es mayor en pacientes con SM en comparación con la población general.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Estudio de corte transversal y colección retrolectiva de datos.

Se realizó una revisión de los archivos clínicos y de imagen de todos los pacientes con diagnóstico de SM del departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Se recabaron los datos directamente del expediente clínico.

Los criterios de inclusión fueron:

Pacientes que cumplieran con los criterios de diagnóstico revisados (11) (nosología de Gante) (Anexo I).

Presencia de ABV confirmada por medio de estudios de imagen cardiaca (ecocardiograma, tomografía computada o resonancia magnética) (Anexo 2).

Criterio de exclusión

Pacientes con SM que no tuvieran por lo menos un estudio de imagen cardiaca disponible.

La estadística descriptiva se realizó con promedios y desviaciones estándar. Para la estadística inferencial se utilizó prueba de Mann-Whitney. Se fijó un valor de  $p < 0.05$  para significancia estadística.

## RESULTADOS:

El total de pacientes de la cohorte con SM fue de 117. De ellos, solo 89 cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

En cuatro pacientes se encontró ABV, 2 hombres y 2 mujeres con una edad promedio de  $23.5 \pm 15.3$  años. Los 85 pacientes con SM que no presentaron ABV (45 de género masculino y 40 femenino) tuvieron una edad promedio de  $24.90 \pm 13.3$  años ( $p=NS$ ). La prevalencia calculada de AVB en SM fue de 4.49%.

A continuación, se describen las principales características clínicas y evolución de los 4 casos de interés:

### CASO 1.-

Paciente del género femenino de 39 años de edad, con un hijo de 10 años portador del SM. Desde su infancia se le diagnosticaron pie plano y tobillo valgo. A los 20 años se le detectó ectopia lentis bilateral.

A los 24 años presentó cuadro caracterizado por disnea de esfuerzo, palpitations de aparición súbita acompañadas de náusea, lipotimias y disestesias en manos. A la exploración física se encontraron escleras azules, paladar ojival, pectum excavatum, soplo regurgitante mitral II/IV, con retumbo I/IV y escape aórtico III/IV. Se detectó aracnodactilia y signo de Walker-Murdoch, así como tobillo valgo. No presentaba datos de hiper movilidad articular. El electrocardiograma mostró bloqueo incompleto de la rama izquierda del haz de His y bloqueo del fascículo anterior. El ecocardiograma trans-torácico mostró válvula aórtica bivalva con insuficiencia grave; válvula

tricúspide con prolapso de ambas valvas, mayor en la septal y con insuficiencia moderada; prolapso de la valva posterior de la mitral e hipertensión arterial pulmonar grave.

Con estos datos se integró el diagnóstico de SM y se inició tratamiento con propranolol 20 mg, digoxina 0.25 mg y ácido acetilsalicílico 125 mg diarios.

Seis meses después, el cateterismo cardiaco mostró insuficiencia mitral ligera, hipertensión arterial pulmonar moderada (sistólica de 44 mmHg), dilatación aneurismática de la raíz de la aorta con insuficiencia aórtica grave.

Un año después, la IRM mostró dilatación aneurismática de la aorta con un diámetro a nivel de senos de Valsalva mayor de 79.5 mm, insuficiencia aórtica grave, insuficiencia mitral leve, dilatación del ventrículo izquierdo. Sin evidencia de disección aórtica.

A los 38 años presentó tras un esfuerzo, dolor precordial de inicio súbito, intenso, irradiado a espalda, lancinante, irradiado al abdomen, acompañado de disestesias y parestesias en miembros inferiores. En la TAC de corazón y grandes vasos, evidenció disección aórtica desde la porción ascendente y hasta la emergencia de las arterias renales. El ecocardiograma trans-torácico mostró dilatación de la raíz de la aorta ascendente con imagen sugestiva de aleteo, evidenciando también insuficiencia aórtica y mitral graves.

Con estos resultados se concluyó que la paciente presentaba una disección aórtica tipo De Bakey I, Stanford A. Por el alto riesgo, se consideró que la paciente se encontraba fuera de tratamiento quirúrgico. Actualmente se mantiene en control periódico y recibe atenolol 100 mg cada 12 horas, captopril 12.5 mg cada 12 horas y bumetanida 0.5 mg diarios.



## **CASO 2.-**

Paciente del género femenino de 26 años de edad con antecedente de padre fallecido por ruptura arterial hace 20 años. Un primo paterno con diagnóstico de SM y otro primo paterno con habitus marfanoide.

A los 25 años, durante el 5º mes de gestación, presentó dolor opresivo en cara anterior y posterior de tórax acompañado de disnea y náuseas, con resolución espontánea 36 horas después. Posteriormente, palpitations súbitas sin relación con la actividad física y con frecuencia de 2 a 3 veces por semana. Se inició tratamiento con propafenona 150 mg cada 8 horas, con buena respuesta. La exploración física mostró paladar ojival, superposición dentaria, pectum excavatum. Sin hipermovilidad articular ni signos de Steinberg o Walker-Murdoch. El electrocardiograma mostró bloqueo incompleto de la rama derecha, hipertrofia ventricular izquierda y sobrecarga sistólica del ventrículo izquierdo. La IRM mostró válvula aórtica bivalva con insuficiencia grave, dilatación aneurismática de la raíz aórtica (55 mm), dilatación aneurismática de la aorta descendente de 40 mm con disección de 76 mm y extensión a la porción abdominal hasta la bifurcación de las iliacas e involucrando la iliaca izquierda (DeBakey IIIB/Stanford B), con una luz verdadera de 10 mm y una falsa de 30 mm (anexo II, figura 1). El ecocardiograma trans-torácico mostró el aneurisma de la raíz aórtica e insuficiencia leve, con válvula aórtica bivalva.

El manejo quirúrgico comprendió la colocación de un stent TALENT en la aorta descendente y, en un segundo tiempo, cirugía de Bentall y de Bono. El estudio histopatológico reportó válvula aórtica con extensos cambios mixoides, sin

datos de inflamación y la aorta con necrosis quística de la media (anexo 2, figuras 6 y 7).

Actualmente se mantiene en tratamiento con metoprolol 45 mg diarios y esquema de anticoagulación con acenocumarina.

### **Caso 3.-**

Un paciente del género masculino de 15 años de edad. Antecedentes familiares relevantes con madre fallecida por cardiopatía no especificada, tíos maternos fallecidos por problemas cardiacos, específicamente aneurismas y problemas valvulares.

De manera incidental se encontraron soplos en área cardiaca, por lo que fué referido a este centro. En su consulta inicial, asintomático cardiovascular. Al examen clínico se encontraron escleras azules, paladar ojival, mala oclusión dentaria por superposición, hiperextensión de codos a más de 180°, genu recurvatum y tobillo valgo. Se encontró hipermovilidad articular. La relación brazada-talla fue de 0.87. Por Radiología se encontró protrusión acetabular bilateral.

El ecocardiograma trans-torácico mostró dilatación aneurismática de la aorta (62 mm) y prolapso mitral. La IRM demostró dilatación aneurismática de la raíz aórtica (68 mm) con una longitud de 87 mm. Se observó válvula aórtica bivalva. Por la dilatación aneurismática se realiza cirugía de Bentall y de Bono. El estudio histopatológico reportó una válvula nativa con degeneración mixoide acentuada. La aorta con necrosis quística de la capa media (anexo II, figuras 8 y 9).

Actualmente se encuentra asintomático cardiovascular y con esquema de anticoagulación con acenocumarina.

#### **Caso 4.-**

Paciente del género masculino de 7 años de edad con madre portadora de SM. A los 6 años inició con palpitations no asociadas con el esfuerzo físico. A la exploración se encontró paladar ojival. El examen cardiopulmonar con pectum carinatum y soplo mesosistólico plurifocal de predominio en foco mitral. La antropometría mostró una relación segmento superior/inferior de 0.88, hiper movilidad articular, signo de Steinberg y genu recurvatum bilateral. Los hallazgos radiográficos no fueron valorables por la edad.

El ecocardiograma trans-torácico muestra prolapso de la valva anterior de la mitral con insuficiencia ligera. Dilatación de la raíz aórtica a nivel de los senos de Valsalva con una porción sino-tubular de 25mm de diámetro. La válvula aórtica con insuficiencia grave que golpeaba a la valva anterior de la válvula mitral. La válvula aórtica era bivalva. Además se demostró prolapso de las valvas pulmonares (Anexo 2, figuras 2 y 3).

Se inició tratamiento a base de propranolol 10 mg diarios y actualmente se encuentra en vigilancia cardiovascular periódica.

El análisis estadístico se muestra en el cuadro 1(anexo 3). No se encontraron diferencias significativas en la población que tiene SM con ABV comparado con la población con SM sin ABV.

La dilatación de la raíz aórtica se encontró en de 62 de 89 (69.6%) pacientes con SM y en cuatro de cuatro (100%) pacientes con ABV y en 58 de 85 (68.23%) sin ABV (P = 0.099). Aneurismas aórticos en un total de 21 de 89 (28%) pacientes con SM y en dos de cuatro (50%) con ABV y en 19 de 85

(22.3%) sin AVB (P= 0.26). Disección de Ao ascendente en 15 de 89 (16.8%) pacientes con SM y en dos de cuatro (50%) con AVB y en 13 de 85 (15.2%) sin AVB, (P= 0.19). Hiper movilidad articular en 65 de 89 (73.0%) pacientes con SM y en dos de cuatro (50%) con AVB y en 63 de 85 (74.1%) pacientes sin AVB (P = 0.85). Signo de Steinberg en 73 de 89 (82%) pacientes con SM y en uno de cuatro (25%) con AVB y en 72 de 85 (84.7%) pacientes sin AVB (P= 0.044). Signo de Walker Murdoch en 71 de 89 (88.7%) pacientes con SM y en uno de los cuatro (25%) pacientes con AVB y en 70 de 85 (82.3%) pacientes sin AVB, (P= 0.053). La ectopia lentis se encontró en 51 de 89 pacientes (57.3%) con SM y en uno de los cuatro (25%) pacientes con AVB y en 50 de 85 (58.2%) pacientes sin AVB, (P =0.25). La historia familiar genética mostró familiares de 1er grado con SM en 53 de 89 pacientes (59.5%) y en todos los pacientes con AVB (100%) y en 49 de 85 (57.6%) sin AVB, (P= 0.056).

## Discusión

La ABV es la malformación congénita cardíaca más común, su prevalencia estimada es de 1-2% (2). La condición se asocia con aneurisma de la aorta torácica y disección (9, 12). La causa de la ABV es desconocida, se puede originar de un defecto en el desarrollo de la cresta neural que puede resultar en una apoptosis prematura de las células del músculo liso vascular (2).

La ABV se puede asociar con diferentes síndromes genéticos tales como el síndrome de Turner (2) y al igual que en el SM se ha establecido un patrón hereditario autosómico dominante en algunas familias (8).

La apariencia histopatológica de los aneurismas de la aorta torácica en SM y en casos de ABV es similar e incluye evidencia de apoptosis de las células del músculo liso vascular y degeneración de la matriz extracelular en ausencia de respuesta inflamatoria significativa. Sin embargo, el grado de necrosis medioquística de la aorta en casos de ABV es menos marcada que en SM y ocurre en edades más avanzadas (2).

En nuestro estudio encontramos cuatro pacientes portadores de SM y ABV, para una prevalencia de 4.4%, la cual es mayor a la reportada en la población general, y superior a la encontrada en otras series de SM. Esta diferencia puede ser debida a que esta cohorte se ha realizado en un centro de Referencia cardiovascular. No obstante, no se tuvieron controles, por lo que no se puede establecer de manera concluyente la prevalencia real de la coexistencia de estas dos condiciones. Los 4 casos documentados en nuestro estudio se describen de manera detallada debido a que solo existen reportes aislados de casos sobre la coexistencia de AVB en SM, siendo el reporte mas

reciente el de Gershoni-Baruch en 1990 en donde se describe un caso de esta asociación con envejecimiento prematuro e hipogonadismo primario, sugiriendo una entidad clínico patológica distinta (10).

En un estudio de la historia natural de las manifestaciones cardiovasculares en el SM, van Karnebeek y colaboradores (13) reportan entre sus 52 pacientes la presencia de defectos congénitos cardíacos en 9 pacientes, siete de los cuales presentaron defectos del septum interauricular del tipo septum secundum y un caso de ABV. En otro estudio, Porciani y sus colaboradores (14) reportaron una prevalencia de 1.7% de ABV en pacientes con SM. En nuestro estudio la prevalencia de ABV fue de 4.4% y otras cardiopatías congénitas encontradas incluyeron la comunicación interatrial en 2 casos, un caso de persistencia del conducto arterioso otro de dextroposición cardíaca y dos casos de enfermedad de Ebstein.

La predisposición al desarrollo de dilatación, aneurismas y disección aórticas son las causas más importantes de morbilidad y mortalidad tanto en pacientes con SM como en ABV (9,12,13). Por la frecuencia relativa del SM y de la ABV y por la prevalencia de involucro aórtico en ambas enfermedades, éstas se consideran como causas líderes de aneurisma y disección aórtica en pacientes menores 40 años (9).

De los cuatro pacientes con SM y ABV, dos se presentaron con dilatación aneurismática y los otros dos con franca disección aórtica. El primer paciente quedó fuera de tratamiento quirúrgico ante la gravedad de la disección aórtica. Dos pacientes sí fueron intervenidos quirúrgicamente, uno por la disección aórtica y el otro por la dilatación aneurismática de la raíz de la aorta.

En el cuarto caso, hay dilatación aneurismática y se encuentra en vigilancia cardiovascular estrecha.

Cuando se dividió la cohorte en pacientes con y sin ABV, solo se encontró diferencia estadísticamente significativa en la presencia del signo de Steinberg, siendo mayor en aquellos pacientes con SM pero sin ABV. El resto de los signos clínicos y ecocardiográficos comparados no mostraron diferencias.

### **CONCLUSIONES**

Nuestro estudio mostró una prevalencia del 4.4% de ABV en SM, la cual es superior a la reportada en la población general y en otras series de pacientes con SM

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con SM y ABV y sin ella no mostraron diferencias significativas

Nuestros resultados sugieren que la coexistencia de SM y ABV conlleva un pronóstico cardiovascular más grave. Aunque no significativo, la tendencia es hacia un incremento en la frecuencia de dilatación y disección de la aorta.

### **DIRECCIONES FUTURAS**

La presencia de una matriz extracelular anormal en casos de ABV similar a la encontrada en casos de SM sugiere la presencia de una alteración genética común, por lo que habría que comparar la relación entre las diversas proteínas de la matriz extracelular (fibrilina, fibronectina, tenascina y la apoptosis de las células del músculo liso vascular) en pacientes en donde ambas anomalías coexisten y compararlas con las encontradas en cada una de estas condiciones por separado.

**ANEXO I.- Instrumentos de recolección de datos**

a) Instrumento de recolección de datos para el diagnóstico de SM

**NOMBRE:** \_\_\_\_\_ . **EXPEDIENTE:** \_\_\_\_\_

**FECHA:** \_\_\_\_\_ . **TELEFONO (con lada):** \_\_\_\_\_ .

**EDAD:** \_\_\_\_\_ . **FECHA DE NACIMIENTO:** \_\_\_\_\_ .

**DIRECCION:** \_\_\_\_\_

<b>Estudios a solicitar en la consulta de primera vez</b>	- Tele de tórax. - Radiografías de columna lumbar en proyecciones AP y lateral. - Radiografía AP de pelvis. - Ecocardiograma transtorácico con atención a la Dra. <b>Nilda Espinola</b> . - Interconsulta al servicio de Oftalmología.
---	--

**CRITERIOS DE HIPERMOVILIDAD DE BEIGHTON**  
(0 = Ausente, 1 = PRESENTE)

	<b>Izq.</b>	<b>Der.</b>
Dorsiflexión pasiva de 5° dedo $\geq 90^\circ$		
Aspecto flexor del pulgar hacia antebrazo (el pulgar toca antebrazo)		
Hiperextensión de codo $\geq 10^\circ$		
Hiperextensión de la rodilla $\geq 10^\circ$ (genu recurvatum)		
Tocar el piso con las palmas sin doblar las rodillas		
<b>Total</b>		

**(Positivo 4/9)**

**ANTROPOMETRÍA**

- \_\_\_\_\_ cm. Brazada (B)
- \_\_\_\_\_ cm. Talla (T)
- \_\_\_\_\_ cm. Segmento superior (SS) (Vértex-Pubis)
- \_\_\_\_\_ cm. Segmento inferior (SI) (Pubis-suelo)
- \_\_\_\_\_ B/T
- \_\_\_\_\_ SS/SI

**RX. AP COLUMNA LUMBAR**

**COLUMNA LUMBAR**

**RX. LATERAL DE**

\_\_\_\_\_ mm. Distancia interpedicular \_\_\_\_\_ V. N.  
 \_\_\_\_\_ V.N.

\_\_\_\_\_ mm. Diámetro sagital

**RX PELVIS**

\_\_\_\_\_ ° Ángulo cervico-diafisario (Coxa valga  $>130^\circ$ )

**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SM**

**I. SISTEMA MÚSCULO ESQUELÉTICO**

a. **Criterios Mayores (4 o más de los siguientes)**

**SI NO**

\_\_ \_\_ Pectum carinatum



	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Pectum excavatum que requiere cirugía
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Relación SS/SI < 0.89 ó <input type="checkbox"/> Relación Brazada-Talla > 1.05
Murdoch)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Signo del pulgar (Steinberg) ó <input type="checkbox"/> signo de la muñeca (Walker-
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Escoliosis > 20° ó <input type="checkbox"/> Espondilolistesis
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Reducción de la extensión de codos < 170°
plano	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Desplazamiento medial del maleolo interno (tobillo valgo) que causa pie
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Protrusión acetabular (Rx)
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>TOTAL</b>

**b. Criterios menores**

SI NO

<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Pectum excavatum no quirúrgico
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Hipermovilidad articular (Criterios de Beighton)
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Paladar ojival o <input type="checkbox"/> Superposición dentaria
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nariz con jiba dorsal
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Facies característica (con un solo dato se cumple el criterio)
	1. <input type="checkbox"/> Dolicocefalia
	2. <input type="checkbox"/> Hipoplasia malar
	3. <input type="checkbox"/> Enofthalmos
	4. <input type="checkbox"/> Retrognatia
	5. <input type="checkbox"/> Fisuras palpebrales oblicuas antimongólicas.
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>TOTAL</b>

\*Para considerar involucrado el sistema músculo esquelético se requieren dos criterios mayores o un criterio mayor + dos criterios menores.

**II. SISTEMA OCULAR.**

SI NO

<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>Criterio mayor</b> Ectopia lentis
---	---

**Criterios menores**

<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Córnea plana (Queratometría)
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Incremento de la longitud axial del globo ocular (Ultrasonido)
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Iris hipoplásico o hipoplasia del músculo ciliar que causa decremento de
la miosis	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>TOTAL</b>

\*Para considerar involucrado el sistema ocular se requiere un criterio mayor o dos criterios menores.

**III. SISTEMA CARDIOVASCULAR.**

SI NO Criterios Mayores

<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Dilatación de la aorta ascendente involucrando los senos de Valsalva (normal: 34 mm; indicación de cirugía: a partir de 50 mm)
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Diseción de la aorta ascendente
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>TOTAL</b>

**Criterios menores**

<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Prolapso mitral con o sin regurgitación
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Dilatación de la arteria pulmonar en ausencia de estenosis valvular o de cualquier otra causa antes de los 40 años.
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Calcificación del anillo mitral antes de los 40 años.
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Dilatación o diseción de la aorta descendente torácica o abdominal antes
de los 50 años	

— — **TOTAL**

\*Para considerar involucrado el sistema cardiovascular se requiere un criterio mayor o dos criterios menores.

**IV. SISTEMA PULMONAR**

**SI NO**

**Criterios menores**

— — Neumotórax espontáneo

— — Bulas apicales (Rx)

— — **TOTAL**

\*Para considerar involucrado el sistema pulmonar se requiere un criterio menor.

**V. TEGUMENTOS**

**Criterios menores**

**SI NO**

— — Estrías atróficas, no asociadas con cambios ponderales, embarazo o trauma repetitivo.

— — Hernias recurrentes o incisionales.

— — **TOTAL**

\*Para considerar involucrada la piel se requiere un criterio menor.

**VI. DURAMADRE**

**SI NO**

**Criterio Mayor**

— — Ectasia dural (TAC, IRM o Rx)

\*Para considerar involucrada la dura madre se requiere un criterio mayor.

**VII. HISTORIA FAMILIAR / GENÉTICA**

**SI NO**

**Criterios mayores**

— — Padre, hijo o hermano que reúne estos criterios diagnósticos de manera independiente.

— — Presencia de mutación en *FBNI* conocida por causar síndrome de Marfan.

— — Presencia de haplotipo cercano a *FBNI*, transmitido genéticamente, asociado con el diagnóstico de síndrome de Marfan en la familia.

— — **TOTAL**

• Para considerar involucrada la historia familiar genética se requiere un criterio mayor.

**DIAGNÓSTICO DE MARFAN**

❖ **CASO ÍNDICE:**

- Si la historia familiar genética no está involucrada, se requiere un criterio mayor en al menos dos sistemas diferentes, e involucro de un tercero.
- Si se detecta mutación que cause síndrome de Marfan se requiere un criterio mayor en un sistema e involucro de un segundo.

❖ **FAMILIAR DE CASO ÍNDICE:**

- Se requiere un criterio mayor en la historia familiar, un criterio mayor en un sistema e involucro de un segundo.

**DX. DE SÍNDROME DE MARFAN                      SI                      NO**

b)

**INSTRUMENTO DE TRABAJO DE SÍNDROME DE MARFAN Y AORTA BIVALVA.**

**Nombre:**  
**Fecha de Nacimiento:**  
**Edad de Dx. Cardiopatía.**

**Registro:**  
**Fecha de Dx.**

<b>Tipo de cardiopatía</b>			
<b>Aorta bivalva</b>			
<b>Aneurisma de septum interauricular</b>			
<b>CIA</b>			
<b>CIV</b>			
<b>Coartación aórtica</b>			
<b>Otras.</b>			
<b>Dilatación Aórtica</b>			
<b>Aneurisma aórtico</b>			
<b>Disección aórtica</b>			

**Tratamiento Qx:**

## ANEXO II.- Tablas y figuras

	Con aorta bivalva (n=4)	Sin aorta bivalva (n=85)	Valor De P (Mann-Whitney)	Total (n=89)
Dilatación Rao	4	58	0.099	62
Aneurismas Ao	2	19	0.26	21
Disección Ao ascendente	2	13	0.19	15
Hipermovilidad Steinberg	2	63	0.85	65
Walker Murdoch	1	72	0.044	73
Walker Murdoch	1	70	0.053	71
Ectopia Lentis	1	50	0.25	51
Familiares 1er grado con SM	4	49	0.056	53

Tabla 1.- Análisis estadístico de pacientes con síndrome de Marfan y aorta bivalva.



Figura 1.- dilatación aneurismática de aorta ascendente y disección de Aorta descendente. Caso 2

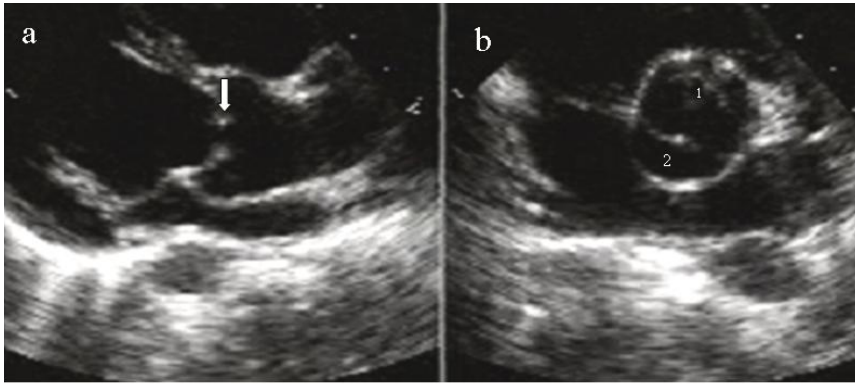


Figura 2.- Ultrasonido (USG) bidimensional que muestra aorta bivalva, caso 4  
a.- Existen calcificaciones en valvas (flecha blanca), b.- valvas en sentido  
anteroposterior (números 1y 2) .

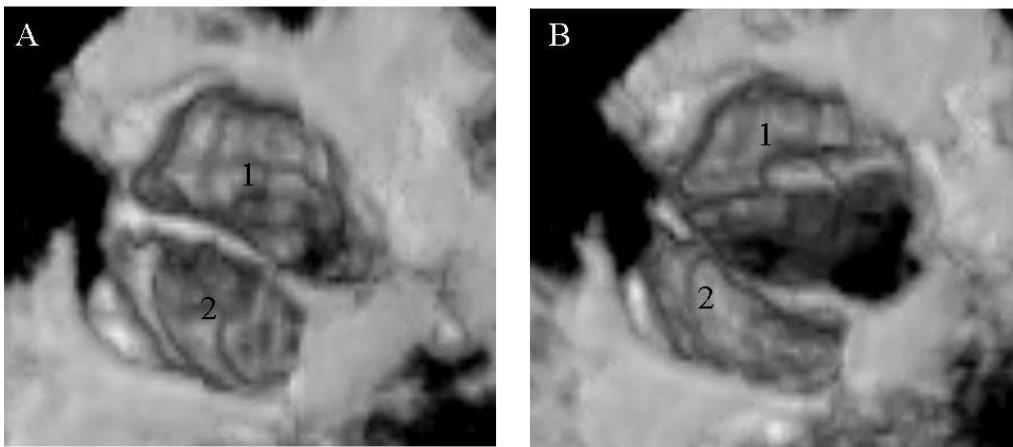


Figura 3.- Aorta bivalva por USG tridimensional caso 4. a) válvula en diástole.  
b) válvula en sístole.

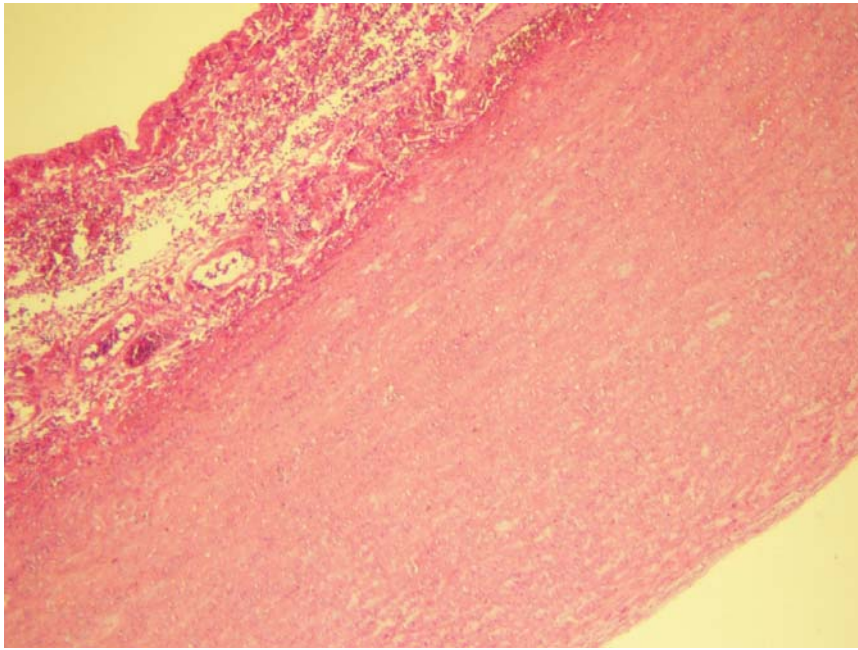


Figura 4.- Aorta normal Tinción con Hematoxilina Eosina (HE) 4X

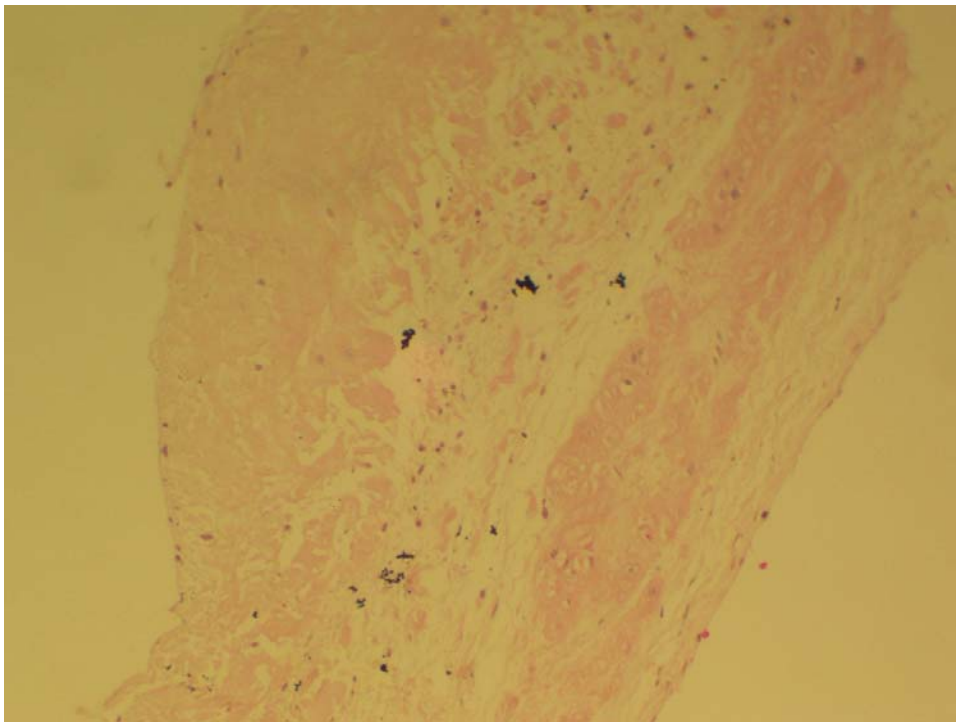


Figura 5.- Válvula aórtica Normal

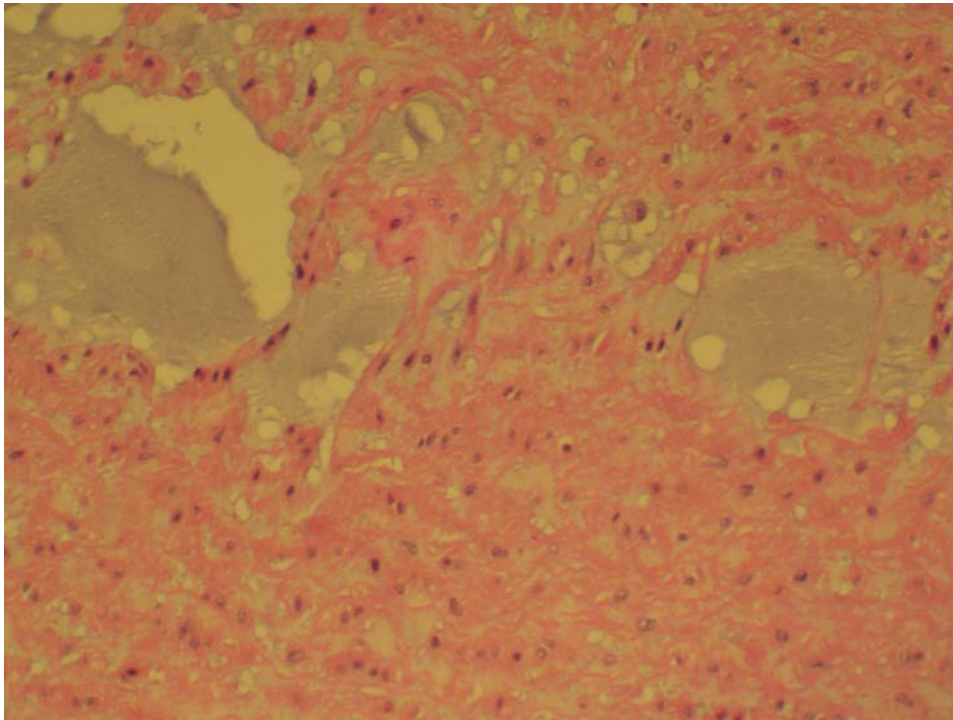


Figura 6.- Degeneración medioquística de aorta Tinción con HE 10X

Caso 2

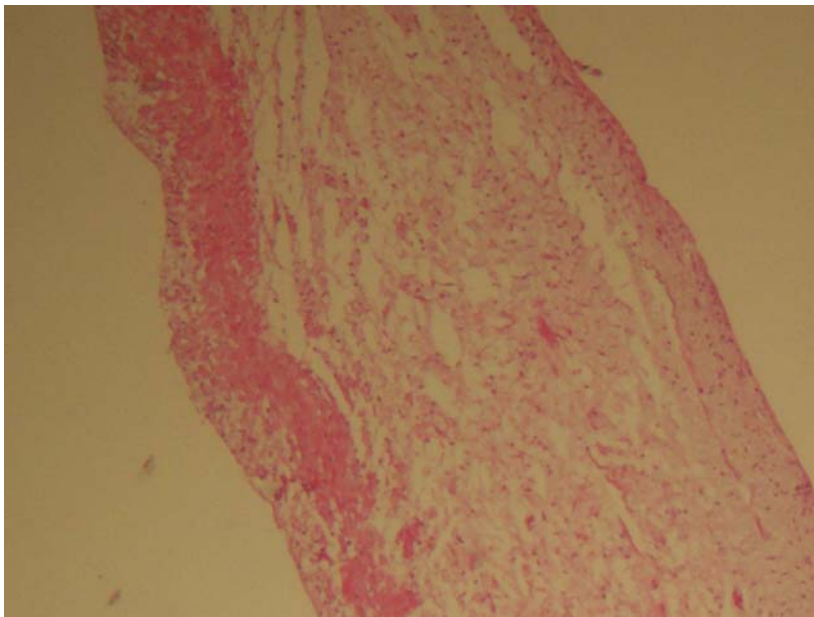


Figura 7.- Degeneración mixoide Válvula aórtica caso 2 .Tinción HE

10X

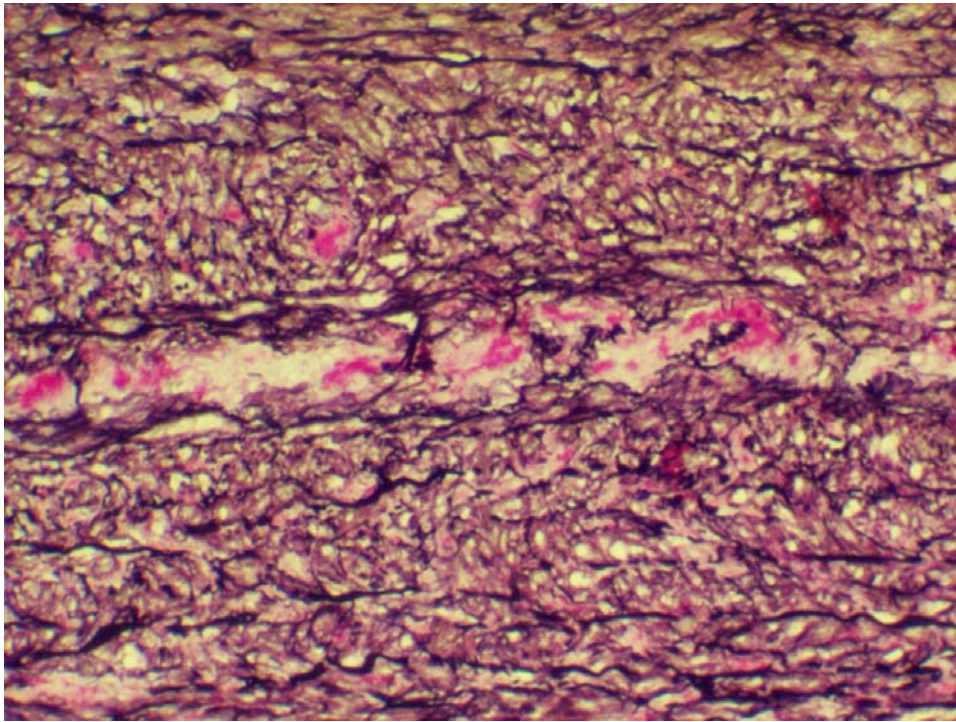


Figura 8.- Aorta con degeneración medioquística, caso 3. Tinción para fibras elásticas 4X

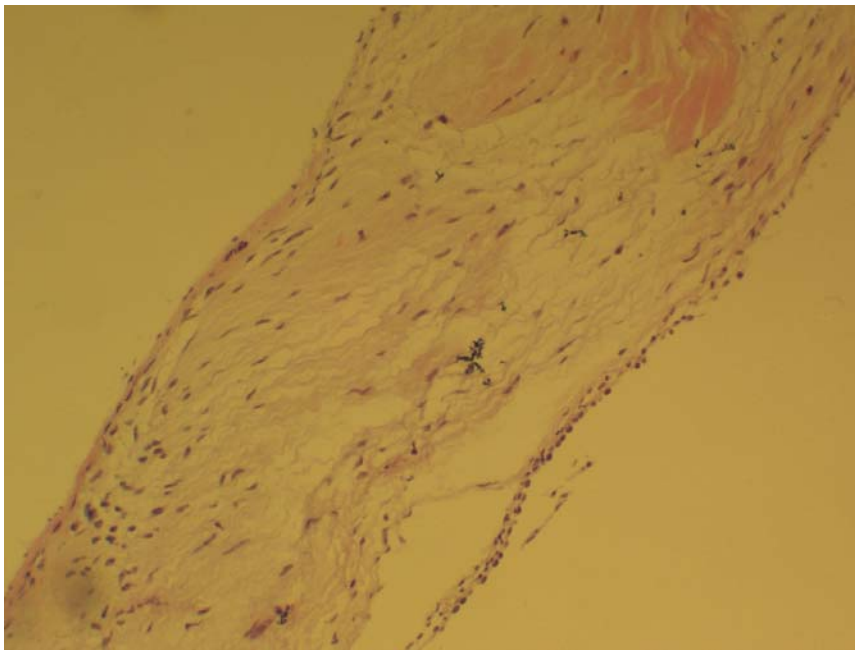


Figura 9.- Válvula aórtica con degeneración mixoide, caso 3. Tinción HE 10X



## REFERENCIAS:

- 1.- Pineda C, Gurza A, Rodríguez MA, *et al*: Revised Diagnostic Criteria for the Marfan Síndrome. A Clinical- Radiografic Essay. J Clin rheumatol 1998;4:278-286
- 2.- Nataatmadja M, West M, West J, *et al*. Abnormal Extracellular Matrix Protein Transport Associated With increased apoptosis of vascular Smooth Muscle Cells in Marfan Syndrome an Bicuspid Aortic Valve Thoraccic aneurysm. Circulation, 2003;108[suppl II]:II-329-II-334.
- 3.- Stuart G, Wilson D. Marfan syndrome: is early diagnostic useful?. Current Paediatrics 1988; 8:121-25.
- 4.- Ho CN, Tran JR, Bektas A: Marfan's Síndrome. Lancet online 2005;DOI:10.1016/S0140-6736(05)6695-4
- 5.- Judge PD, Dietz HC. Marfan's syndrome. Lancet 2005; 366: 1965-1976.
- 6.- Beighton P, De Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dal T, Goodman R, *et al*. International Nosology of heritable disorders of connective tissue; Berlin 1986. AM J Med Genet 1988;29:581-94
- 7.- Nollen GJ, Mulder BJM, What is new in the Marfan syndrome? International Journal of cardiology 2004;97:103-108
- 8.- Emanuel R, Whitters R, O'Brien K, Ross P, Feizi O. Congenitally bicuspid aortic valves. Clinicogenetic study of 41 families. Br Heart J 1978;40:1402-7
- 9.- Januzzi JL, Isselbacher, Fattori R, *et al*. Characterizing the Young Patient Whit Aortic Dissection: Results From de International Registry of Aortic Dissection (IRAD). J Am Coll Cardiol 2004;43:665-9.

- 10.- Gershoni-Baruch R, Moor EV, Enat R. Marfan Syndrome associated With Bicuspid Aortic Valve, Premature Aging and Primary Hypogonadism. *Am J Med Genet* 1990;37(2):169-72.
- 11.- De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM and Pyeritz RE. REVISED DIAGNOSTIC CRITERIA FOR THE MARFAN SYNDROME. *American Journal of Medical Genetics* 1996; 62:417-26
- 12.- Larso EW, Edwards WD. Risk Factor for Aortic dissection: A Necropsy Study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984;53:849-855
- 13.- Van Karnebeek CDM, Naef MSJ, Mulder BJM, Hennekam RCM, Ofringa M. Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Arch Dis Child* 2001;84:129-137
- 14.- Porciani MC, Attanasio M, Lepri V, *et al.* Prevalenza delle manifestazioni cardiovascolari nella sindrome di Marfan. *Ital Heart J suppl* 2004;5: 647-652.
- 15.- Epperlein S, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Kearney P, Meyer J. Aortic valve morphologies predisposing to aortic dissection. *Eur Heart J* 1994;15:1520-1527
- 16.- Boyer JK, Gutierrez F, Braverman A. Approach to the dilated aortic root. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:563-569