



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE
MARFAN Y SU MANEJO ODONTOLÓGICO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARIANA GONZÁLEZ VELÁZQUEZ

TUTORA: C.D. REBECA ACITORES ROMERO

ASESORA: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO



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.

*A Ti Señor, porque hiciste realidad este
sueño, Gracias por darme la oportunidad
de vivir y regalarme una familia
maravillosa. Esta tesis es para Ti.*

*No hay palabras para describir mi
profundo agradecimiento hacia mis
Padres, quienes durante todos estos años,
confiaron en mí, comprendiendo mis
ideales. Gracias por estar conmigo en
todo momento, darme una carrera para
mi futuro y creer en mí, aunque hemos
pasado momentos difíciles siempre han
estado apoyándome y brindándome todo
su amor, por todo esto les agradezco
infinitamente el que estén a mi lado.
Los amo con todo el corazón.*

*A mi padre, mi gran protector, mi
fuerza y coraje. Cada una de las letras
de este trabajo son para ti. Te amo
papiito.*

*A mi madre, fiel amiga, acompañante y
consejera que si no fuera por su
sacrificio no estaría en estos momentos.
Has sido el faro en la oscuridad que me
ha guiado por el camino. Te amo miita.*

*A mis hermanas Gina, Sandy, Ale,
Magy y Adis, gracias por estar conmigo
y apoyarme siempre, las quiero mucho.
Su inyección de energía ha sido mi
mayor fuerza. A mis cuñados por
consentirme tanto, los quiero.*

*A mis 6 sobrinos: Pablito, Mishel,
Danita, Jojo, Mila y Diego, los adoro con*

todo mi corazón. Cómo es posible que a un personita tan pequeña se pueda querer tanto! y a todos los que están por venir los esperaré con el mismo amor.

A mis amigos Nain, Xóchitl, Jorge C., David y Jorge H., que dejan parte de su vida en la mía. Muchas gracias por estar conmigo en todo este tiempo donde vivimos momentos felices y tristes, sin ustedes mi estancia en la facultad no hubiera sido la misma. Gracias por ser mis amigos y siempre los llevaré en mi corazón. En especial a ti, por haber aparecido y cambiado mi vida.

A mis profesores, por tenerme la paciencia necesaria. En especial a la Dra. Luz y Dr. Treviño por transmitirme sus conocimientos y ayudarme tanto; los admiro mucho! A mi tutora y asesora de este trabajo, gracias por guiarme. Nunca los olvidaré.

*A la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme sus puertas al conocimiento.....
Orgullosamente universitaria.*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	6
3. DEFINICIÓN DE SÍNDROME DE MARFAN.....	9
4. TEJIDO CONECTIVO.....	10
4.1. Matriz extracelular.....	10
4.1.1. Fibras de colágeno	11
4.1.2. Fibras reticulares	14
4.1.3. Fibras elásticas.....	14
4.1.3.1. Fibrilina	16
4.1.4. Matriz amorfa.....	17
4.2. Componente celular.....	18
4.3. Tipos de tejido conectivo.....	18
4.3.1. Tejido conectivo laxo.....	18
4.3.2. Tejido conectivo denso.....	19
4.3.2.1. Tejido conectivo denso irregular.....	19
4.3.2.2. Tejido conectivo denso regular	19
4.3.2.3. Tejido conectivo elástico.....	19
5. CONFIGURACIÓN GENERAL DE APARATOS Y SISTEMAS INVOLUCRADOS CON EL SÍNDROME DE MARFAN.....	20
5.1. Sistema esquelético.....	20
5.2. Sistema cardiovascular.....	22
5.3. Sistema pulmonar.....	26
6. SÍNDROME DE MARFAN.....	27
6.1. Definición.....	27
6.2. Epidemiología.....	28
6.3. Etiología.....	28
6.4. Características clínicas.....	29
6.4.1. Sistema esquelético.....	29

6.4.2. Sistema cardiovascular	31
6.4.3. Ojo	35
6.4.4. Sistema nervioso	37
6.4.5. Sistema pulmonar	38
6.4.6. Piel y anexos	39
6.4.7. Aspectos odontológicos	40
6.5. Diagnóstico	43
6.6. Tratamiento	47
6.6.1. Consideraciones del tratamiento en la infancia	55
6.6.2. El Síndrome de Marfan y el embarazo	56
7. MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE MARFAN	57
8. CONCLUSIONES	61
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

1. INTRODUCCIÓN

Recordando mis primeros años en la Facultad de Odontología, uno de mis primeros conceptos aprendidos, fue el de “síndrome”, conjunto de signos y síntomas; y a pesar de los años, no lo he olvidado.

El Síndrome de Marfan es un desorden genético, que presenta características clínicas a nivel de la cavidad oral, por lo fue de interés para mí, sintiendo la necesidad de ahondar el tema para conocer los problemas sistémicos de estos pacientes y pensar en las posibles consecuencias del tratamiento odontológico.

El Cirujano Dentista, se encuentra a diario con la posibilidad de enfrentarse a pacientes sistémicamente comprometidos, aún sin saberlo, por lo que cabe resaltar la importancia del conocimiento general, de ciertas alteraciones o desórdenes relacionados con la cavidad oral, como lo es el Síndrome de Marfan. El Cirujano Dentista puede contribuir en la detección temprana del Síndrome y brindar la atención adecuada a los pacientes que acuden al consultorio para la atención odontológica.

El objetivo de este trabajo es conocer las características clínicas de los pacientes con Síndrome de Marfan y el tratamiento especial que requieren.

Cuanta mayor información se tenga sobre el Síndrome de Marfan, habrá mayor facilidad de aceptación por la sociedad y menor iatrogenia por el Cirujano Dentista.

2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS



Fig. 1 ANTOINE MARFAN.

El Síndrome de Marfan fue mencionado por primera vez en 1896, cuando un joven pediatra francés llamado Antoine Marfan, presentó el caso de una niña de 5 años, Gabrielle P, a la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Marfan puso su atención en los miembros desproporcionadamente largos unidos a delgadez ósea y a su desarrollo muscular pobre.¹ Los dedos de pies y manos eran excepcionalmente largos y delgados. Marfan usó el término de dolicoostenomelia para referirse a la enfermedad. Años después, Achard agregó el término de aracnodactilia para referirse a la característica disposición de "dedos en araña".

En 1902 Henri Méry y Léon Babonneix estudiaron de nuevo el caso de Antoine Marfan; tenían la ventaja de disponer ya de radiografías. Notaron que tenía una gran escoliosis y que había asimetría torácica, usaron el término hipercondroplasia.²

Más tarde en 1914 Boerger notó que las malformaciones esqueléticas descritas por Marfan se acompañaban de alteraciones oculares en especial luxación del cristalino.³ En 1929 Carran propuso el epónimo de Síndrome de Marfan en honor al pionero de la pediatría francesa doctor *Antoin Bernard Jean Marfan*.

El primero en usar el término el síndrome de Marfan parece que fue el médico oftalmólogo Henricus Jacobus Marie Weve (1888-1962) de Utrecht, en 1931. Weve escribió por primera vez sobre la naturaleza heredable del síndrome y lo incluye más tarde dentro de los trastornos mesenquimatosos.⁴ Inicialmente no se había hecho referencia a las alteraciones cardiovasculares. Estudios sucesivos, llevados a cabo por disímiles especialistas, se fueron unificando en criterios, que consiguieron atribuirle al Síndrome de Marfan la característica de ser, una de las enfermedades hereditarias más conocidas, evidenciándose a su vez la afectación

de diversos sistemas como el cardiovascular.⁵ En 1943, Etter añadió al síndrome las graves malformaciones cardiovasculares a nivel de la aorta.⁶

Ya en los años 50, el Grupo de Genética del Hospital John Hopkins, definió la historia de la enfermedad familiar natural y el tipo de herencia (autosómica dominante). Su morbilidad es de 1 en 5,000 sin preferencia de raza o sexo.

En 1956 Mc Kusic médico y genetista del hospital John Hopkins de Baltimore (Estados Unidos) describió el Síndrome de Marfan completo. Aportó información como participación del ligamento suspensorio del cristalino y la túnica media de la aorta.

La pobre esperanza de vida de los aquejados por la enfermedad en aquella época era inferior a 30 años, y se debía a las temibles complicaciones cardiovasculares (aneurismas y roturas de aorta).

Con la operación ideada por el Dr. Hugh Bentall a finales de los sesenta, se consiguió reemplazar toda la aorta enferma y sustituirla por un conducto artificial con una prótesis en su interior. Esta intervención ha salvado la vida desde entonces a miles de pacientes en todo el mundo.

En 1986 es descubierta una proteína del tejido conectivo llamada fibrilina por la investigadora japonesa Lyn Sakai mediante estudios de inmunohistología.⁷ Esto permitió grandes avances en la fisiología y la patofisiología de dicha proteína, elemento del tejido conectivo con compromiso en el síndrome.⁸ Éste se ha considerado como una enfermedad del tejido conectivo con participación del esqueleto, corazón y ojos. Presenta un patrón de herencia autosómica dominante pero con un espectro variable de expresión clínica.

En los comienzos de la década de los años 90 del siglo pasado (1991), es mapeado el gen que codifica la fibrilina en el brazo largo del cromosoma 15 en el locus 21.1, nombrándose al mismo FBN 1.^{9,10} Se han descrito por Mc Kusick, mutaciones diversas en casos esporádicos y familiares.⁷ La fibrilina tiene una

distribución casi universal en el organismo humano; localizándose en la piel, pulmones, riñón, cartílagos, tendón, músculos, córneas y zónula ciliar.¹¹

El desarrollo vertiginoso de las investigaciones y la evidencia de heterogeneidad genética han podido demostrar la presencia de un segundo gen, mapeado en 3p25-p24.2 por Collod.¹² Existe ya otro gen descrito de fibrilina, que se denominó tipo 2, localizado en el cromosoma 5q23-31, pero parece ser que es menos frecuente; este gen se ha llamado FBN 2.⁷ La mutación de este gen, da como resultado una condición poco frecuente llamada Aracnodactilia Contractural Congénita.

La correlación entre estudios moleculares y caracterización clínica de los pacientes, motivó con más énfasis el concepto genético de Pleiotropía, el cual ya había sido descrito por Mc Kusick, aún cuando ni se conocía el gen, al señalarse que una alteración en un gen era capaz de afectar diferentes órganos y sistemas.¹³

Los criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome fueron propuestos en Bélgica en 1995 y se delinearon en Davos, Suiza un año más tarde; nombrados criterios de Ghent (Gante).¹⁴ Éstos se dividen en mayores y menores para los sistemas músculoesquelético, cardiovascular, oftalmológico. Los menores incluyen el sistema pulmonar, piel e intertegumentos; y los mayores únicamente en la región lumbo-sacra y el criterio de Historia Familiar o Genética.⁵ El criterio mayor de Historia Familiar o Genética incluye a un paciente que tenga familiares de primer grado con el Síndrome de Marfan ya sean padre, hermano o hijos, la presencia de la mutación FBN 1 por caracterización genética que se haya realizado el paciente o la presencia de haplotipo adyacente al gen transmitido por un familiar con diagnóstico inequívoco del síndrome.

La expresividad variable enriqueció la manera de enfocar las manifestaciones clínicas de la enfermedad, dibujándose así un amplio espectro de la misma, desde los casos más típicos con todo un cuadro florido hasta los más ligeros simulando

en ocasiones individuos aparentemente sanos, dentro de una misma familia. Dicha variabilidad se ha encontrado entre una familia y otra.¹⁵

En el año 1998 a partir de estudios moleculares en familias diferentes, se detectaron alrededor de 48 mutaciones esporádicas y familiares, considerándose la heterogeneidad alélica también implicada en este proceso genético, es decir, diferentes mutaciones pueden causar idéntico o similar fenotipo. La severidad del fenotipo no es únicamente un efecto directo del grado de penetración completa del gen con la expresión variable, sino la interacción de la fibrilina y todo un conjunto de mutaciones, la influencia del medio ambiente en consonancia con los efectos de otros genes aún no mapeados, que pudieran estar implicados en la modificación de la expresión de la enfermedad.¹⁶

A principios del siglo XX, el nombre de Síndrome de Marfan llegó a ser de uso general para referirse mundialmente a los individuos que parecían ser afectados por esta condición.

3. DEFINICIÓN DEL SÍNDROME DE MARFAN

El Síndrome de Marfán (SM) es un desorden autosómico dominante del tejido conectivo, donde existe una mutación del gen de la fibrilina (FBN1) que provoca la presencia de tejido conectivo elástico anormal. Se presentan manifestaciones pleiotrópicas que involucran principalmente al sistema ocular, musculoesquelético y cardiovascular.¹⁷ Se caracteriza por anormalidades en las microfibrillas de la matriz extracelular del tejido conectivo, por lo que es interpretado como una microfibrilopatía.

Por lo anterior, se abordarán en los siguientes capítulos la composición normal del tejido conectivo y su relación con ciertos aparatos y sistemas

4. TEJIDO CONECTIVO

El tejido conectivo se denomina también tejido conjuntivo o de sostén, dado que representa el “esqueleto” que sostiene otros tejidos y órganos. Es considerado como el medio interno del organismo, ya que todo intercambio de sustancias se realiza a través de él.

El tejido conectivo se desarrolla a partir del mesodermo embrionario, pero la mayor parte del tejido conectivo de la zona cefálica tiene origen en la cresta neural.

Existen varias formas muy especializadas de tejido conectivo -adiposo, cartilaginoso, óseo y sangre- pero solo se estudiará en este capítulo el tejido conectivo propiamente dicho.

El tejido conectivo se caracteriza por contener células y también sustancias extracelulares, en su mayor parte secretadas por uno de los tipos celulares (fibroblastos), en condiciones normales representan una proporción del tejido mayor que las células. En conjunto, las sustancias extracelulares se denominan matriz extracelular, compuesta por fibras incluidas en una matriz amorfa que contiene líquido tisular. Las fibras del tejido conectivo se dividen en tres grandes tipos: fibras de colágeno, reticulares y elásticas.

4.1 Matriz extracelular

Fundamentalmente, son las propiedades de la matriz extracelular (MEC) las que confieren a cada tipo de tejido conectivo sus características funcionales. Por su resistencia a la tracción y elasticidad, las fibras elásticas son la base de la función mecánica de sostén; por su parte, debido a su consistencia y contenido hídrico, la matriz amorfa es el medio de transporte de sustancias entre la sangre y las células de los tejidos, a la vez que amortigua y se opone a las fuerzas de presión.

Para estudiarla, se divide en dos categorías de elementos estructurales: fibras y sustancia fundamental o matriz amorfa.

4.1.1 Fibras de colágeno

Las fibras de colágeno son las fibras más frecuentes del tejido conectivo, su grosor es variable, de $1\text{-}10\mu\text{m}$; muestran un color blanquecino en conjunto. En muchos tejidos aparecen agrupadas de modo longitudinal y paralelas unas a otras, formando largos haces o fascículos, flexibles pero con gran resistencia a la tracción.

Están compuestas por fibras más delgadas denominadas fibrillas, de $0.2\text{-}0.5\mu\text{m}$ de diámetro, que se mantienen unidas en paralelo mediante la matriz amorfa.

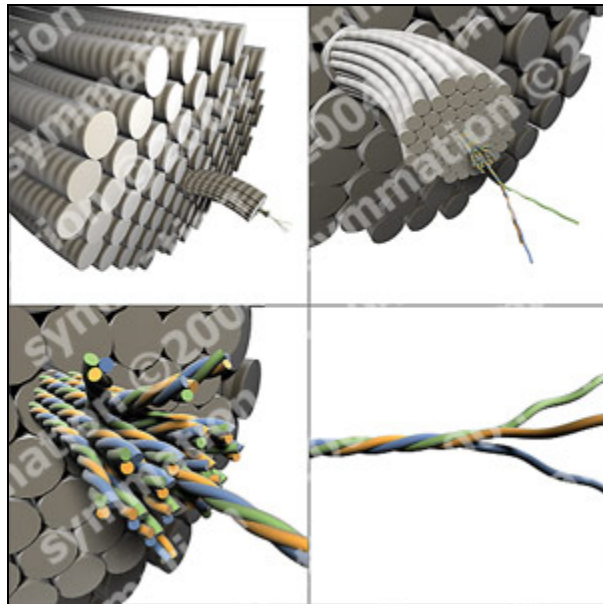


Fig. 2 FIBRAS DE COLÀGENO.

Las fibrillas están compuestas por su parte, de microfibrillas paralelas, de un diámetro aproximado de 50nm ., éstas últimas son la unidad fibrilar del colágeno. Investigaciones ulteriores demuestran que las microfibrillas están compuestas por unidades aún más pequeñas denominadas tropocolágeno (colágeno), que son moléculas alargadas rígidas de unos 300nm de largo y 1.5nm de espesor.

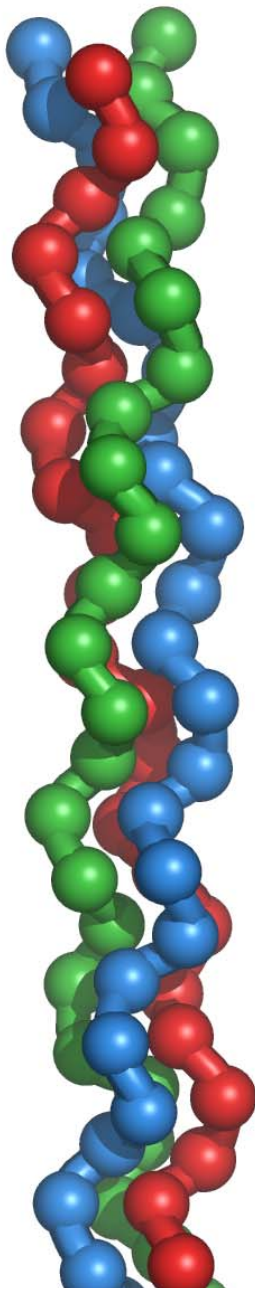
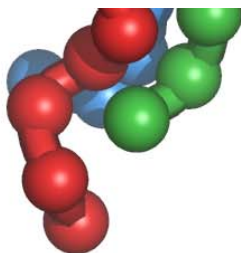


Fig. 3 TROPOCOLÁGENO.



La composición del colágeno es muy característica. El aminoácido glicina aparece en el colágeno en proporción del 33.5% mientras que la prolina y la hidroxiprolina están presentes en proporción del 12 y el 10% respectivamente.

El colágeno es la proteína más abundante en el cuerpo humano, representando el 30% del total de ellas en el organismo.

Cada molécula de tropocolágeno (colágeno) está compuesta por 3 cadenas polipeptídicas, denominadas cadenas alfa, enrolladas entre sí en una espiral triple, lo que confiere a la molécula de tropocolágeno un aspecto similar a un cordón.

Las tres cadenas alfa enrolladas, están organizadas de modo tal, que las moléculas de glicina, que no tienen cadenas laterales (y en consecuencia ocupan menos espacio) están orientadas hacia el interior de la espiral, mientras que los grupos laterales de prolina e hidroxiprolina (más voluminosos) se orientan hacia el exterior. Los anillos de prolina e hidroxiprolina impiden la rotación de las cadenas, dado que se rechazan, y contribuyen a la estabilidad de la macromolécula. Las tres cadenas alfa están unidas entre sí, mediante enlaces cruzados intermoleculares.

Hay diversos tipos de cadenas alfa, cada una de ellas codificada por un gen, lo que da origen a diversas clases de colágeno. Los colágenos constituyen una familia de proteínas, producidas por diversos tipos de

células y que se distinguen por sus cadenas alfa, propiedades físicas, morfología, distribución en los tejidos y funciones. Se ha descrito ya más de una docena de colágenos. Los tipos del I al V y el XI son los más frecuentes.

- Colágeno de tipo I: constituye el 90% del total de colágeno del cuerpo. Forma fibras y haces muy resistentes. Se encuentra en los tendones, ligamentos, cápsulas de los órganos, dermis, tejido conjuntivo laxo, huesos, dentinas, etc. Es sintetizado por los fibroblastos, odontoblastos y osteoblastos.
- Colágeno de tipo II: es el tipo que se encuentra en los cartílagos hialino y elástico. Forma fibrillas muy finas y está producido por las células cartilaginosas.
- Colágeno de tipo III: frecuentemente asociado al tipo I. Es el colágeno que forman las fibras reticulares. Es producido por los fibroblastos y células reticulares.
- Colágeno de tipo IV: no forma parte de los tejidos conjuntivos. Está presente en las láminas basales. Sus moléculas forman una especie de fieltro, que no se polimeriza en fibrillas. Es sintetizada por las células epiteliales.
- Colágeno de tipo V: aunque en pequeñas cantidades, está presente en los mismos tejidos donde hay colágeno de tipo I, asociándose a éste para formar fibrillas.
- Colágeno de tipo XI: se encuentra en los cartílagos hialino y elástico, participando de la estructura de las fibrillas colágenas, junto con el colágeno de tipo II.

La función de las fibras de colágeno es, sobre todo, fortalecer el tejido conectivo. Son muy flexibles, lo que permite cierta movilidad del tejido conectivo y al mismo tiempo presentan gran resistencia a la tracción en sentido longitudinal.

El colágeno es elástico, pero rígido, por lo que la prolongación en el límite de ruptura solo ronda el 15%.

4.1.2 Fibras reticulares

Las fibras reticulares son muy delgadas y no forman haces como las fibras de colágeno, sino finas redes (de ahí su nombre). Presentan un diámetro de 0.5 a 2 μ m. Las fibras reticulares están compuestas por escasas microfibrillas muy delgadas con la misma estructura periódica que el colágeno, están compuestas en su mayor parte por colágeno tipo III, pero también tipo I; poseen una “cubierta” de proteoglucanos. Las fibras reticulares se encuentran como finas redes muy relacionadas con las células. Así, rodean los adipocitos y las células musculares lisas y se encuentran por debajo del endotelio de los capilares, a los que confieren cierta rigidez. También forman el retículo del tejido linfoide y la médula ósea y rodean las células parenquimatosas de las glándulas. Por último, forman parte de la lámina reticular de las membranas basales.

4.1.3 Fibras elásticas

Las fibras elásticas se distinguen como hebras muy delgadas (de 0.2-1.0 μ m de diámetro). Se ramifican y anastomosan para formar una red de mallas muy irregulares, por lo que en general es fácil de diferenciar de las fibras de colágeno, más numerosas.

Las fibras elásticas no presentan estriaciones longitudinales. El componente principal es la proteína llamada elastina. Es una proteína estructural mucho más resistente a los procesos extractivos que el colágeno.

Estas fibras son sintetizadas por diversas células como: fibroblastos, condrocitos y células musculares lisas.

En los ligamentos elásticos las fibras se disponen en paralelo y son bastante más gruesas que en el tejido conectivo laxo, con un diámetro de 5-15 μ m. Además la

elastina no sólo se encuentra como fibras, sino también como membranas, por ejemplo, en las paredes arteriales.

Las fibras elásticas son homogéneas. Están compuestas por microfibrillas, con un diámetro promedio de unos 10nm. Las microfibrillas se disponen en haces incluidos en material amorfo, compuesto por la proteína elastina.

La insolubilidad de la elastina se debe a enlaces cruzados entre moléculas de elastina. Estos enlaces se denominan desmosina e isodesmosina.

Las microfibrillas contienen gran cantidad del aminoácido cistina y son ricas en aminoácidos polares. Contienen una glucoproteína denominada fibrilina. Las microfibras compuestas por fibrilina también se pueden encontrar sin relación con las fibras elásticas, por ejemplo, asociadas con las láminas basales y los proteoglucanos de la matriz.

Las fibras elásticas se forman cuando determinadas células secretan moléculas de la proteína denominada tropoelastina, mas tarde es activada por la enzima lisiloxidasa para convertirse en elastina.

Todas las células que se sabe sintetizan las proteínas de las fibras elásticas son de origen mesodérmico. En los tendones y ligamentos, que contienen fibras elásticas, los fibroblastos las forman, mientras que en la túnica media de la aorta y de las arterias musculares son las células musculares lisas responsables de sintetizar el componente de las fibras elásticas y colágenas.

La función de determinados órganos requiere que sean elásticos y cedan ante las fuerzas de presión y de tracción, y luego retornar la forma original, después de la deformación; por lo que las fibras elásticas se encuentran en las arterias para resistir la distensión transitoria causada por la onda del pulso. Lo mismo ocurre en los pulmones, dado que se distienden durante la inspiración y se retraen durante la espiración, hasta volver al volumen original.

Las fibras elásticas se caracterizan por poder estirarse hasta casi 150% de la longitud original y retomar ésta cuando cesa la tracción.

4.1.3.1 Fibrilina

La fibrilina es una [glucoproteína](#) de 350 kD, formadora de fibrillas; es el principal componente de las microfibrillas constituyentes de las [fibras](#) elásticas del [tejido conectivo](#) y presente de la túnica media aórtica, zónulas ciliares, periostio y piel. También se puede presentar aisladamente como una microfibrilla en el ligamento suspensorio del cristalino.

La fibrilina es el mayor componente de las [microfibrillas](#) que forman una vaina rodeando la [elastina](#) amorfa. Las microfibrillas se componen de punta a punta de [polímeros](#) de fibrilina. Hasta el momento, se han descrito tres formas de fibrilina.

La proteína fibrilina-1 fue aislada por Sakai, [1986](#), y las mutaciones en el gen han sido vinculados con el [Síndrome de Marfan](#). Al presente más de 100 diferentes mutaciones se han descrito.

La proteína fibrilina-2 fue aislada en [1994](#) por Zhang, y se piensa que juega un papel en la temprana elastogénesis. Las mutaciones en el gen de la fibrilina-2 han sido enlazadas con la [aracnodactilia](#) (que es también un síntoma clínico del síndrome de Marfan). Más recientemente, la fibrilina-3 fue analizada y se cree que se localiza mayormente en el cerebro. Además la fibrilina 3 también se localiza en las gónadas y ovarios de los ratones de campo.

Tanto la fibrilina-1 como la fibrilina-2 están codificados por dos diferentes genes, FBN1 y FBN2, localizados en los cromosomas humanos 15 y 5, respectivamente.

4.1.4 Matriz amorfa

Todos los espacios y hendiduras entre las fibras y las células están ocupados por la matriz amorfa, que contiene agua, sales y otras sustancias de bajo peso

molecular, además de glucoproteínas adhesivas y pequeñas cantidades de proteína.

El componente principal son los proteoglucanos, que son complejos macromoleculares de proteína y polisacáridos. La matriz amorfa es muy viscosa debido al contenido de glucosaminoglucanos, esto contribuye a impedir la invasión por agentes extraños al tejido.

Proteoglucanos. Estas sustancias están compuestas por muchos tipos distintos de cadenas de polisacáridos unidas a proteína por enlaces covalentes. El contenido de hidratos de carbono puede alcanzar hasta el 95%, a diferencia de las glucoproteínas que presentan un 60%, por lo que los proteoglucanos tienen más características de polisacárido que de proteína.

Las cadenas de polisacárido de los proteoglucanos se denominan glucosaminoglucanos (GAG), dado que son todos polímeros de unidades repetidas de disacáridos

El contenido de glucosaminoglucanos de la matriz amorfa es secretado por los fibroblastos. La porción proteica es sintetizada en el retículo endoplasmático, donde tiene lugar una glucosilación ligada a N, mientras que en la mayor parte de los hidratos de carbono se integran mediante glucosilación ligada a O en el complejo de Golgi.

4.2 Componente celular

En el tejido conectivo existen diversos tipos celulares. Algunos de ellos son exclusivos del tejido conectivo, mientras que otros son células sanguíneas, que también pueden aparecer como componentes normales del tejido conectivo.

Todos los distintos tipos celulares del tejido conectivo se pueden dividir en dos categorías: las células fijas (fibroblastos, células reticulares, células mesenquimatosas y adipocitos) y las células migrantes (monocitos, macrófagos,

células dendríticas, linfocitos, células plasmáticas, granulocitos, eosinófilos y neutrófilos y mastocitos).

La cantidad de los distintos tipos de células migrantes es muy variable, dado que migran al tejido conectivo desde el torrente sanguíneo en cantidades cambiantes, para intervenir en distintos tipos de reacciones de defensa. Muchos de los tipos celulares tienen vida media corta y deben ser reemplazados mediante nuevas migraciones desde la sangre de células del mismo tipo o de estadios inmaduros.

4.3 Tipos de tejido conectivo

El tejido conectivo se clasifica en varios tipos, sobre la base de la cantidad relativa de componentes extracelulares de la matriz y de los distintos tipos celulares.

4.3.1 Tejido conectivo laxo

El tejido conectivo laxo es rico en células, es blando y cede a la presión. Presenta rica irrigación e inervación. Tiene amplia distribución y no es tan especializado, dado que se le puede considerar un tejido conectivo general, en el cual se pueden encontrar todos los componentes extracelulares y los tipos celulares descritos. Las fibras están entretejidas en forma laxa y transcurren en todas direcciones.

4.3.2 Tejido conectivo denso

En el tejido conectivo denso, predominan las fibras respecto de la cantidad de células y de matriz amorfa.

4.3.2.1 Tejido conectivo denso irregular

Aquí se encuentran grandes cantidades de fibras de colágeno agrupadas en gruesos haces entretejidos en una red tridimensional. Las fibras de colágeno son más gruesas aquí que en el tejido conectivo laxo.

El tejido conectivo denso irregular se encuentra en la dermis y formando las cápsulas alrededor de los órganos.

4.3.2.2 Tejido conectivo denso regular

Aquí los haces de fibras de colágeno adoptan una disposición paralela bien ordenada, que refleja los requerimientos mecánicos a que es expuesto, dado que el tejido conectivo denso regular es característico de las estructuras expuestas a grandes fuerzas de tracción.

En su mayor parte, los tendones están compuestos por haces de fibras de colágeno densamente empaquetadas, dispuestas en paralelo con un sentido longitudinal. En consecuencia, los tendones oponen gran resistencia contra las fuerzas de tracción longitudinales.

4.3.2.3 Tejido conectivo elástico

Se compone de haces paralelos agrupados de fibras elásticas, con un espesor de 10-15µm. Los haces se mantienen unidos mediante tejido conectivo laxo en el que se encuentran fibroblastos comunes. Se encuentra tejido conectivo elástico denso en el ligamento amarillo de la columna vertebral y como pequeños ligamentos en la laringe, por ejemplo las cuerdas vocales.

Además se encuentra tejido conectivo elástico en la pared de los órganos huecos, donde la presión de la luz es muy variable, por ejemplo, en las grandes arterias (elásticas) y en ciertas fascias.^{18,19}

5. CONFIGURACIÓN GENERAL DE APARATOS Y SISTEMAS INVOLUCRADOS CON EL SINDROME DE MARFAN

El SM afecta a varios aparatos y sistemas del organismo, debido a la localización del tejido conectivo anormal producido por la mutación del gen FBN1, por lo que se expondrán generalidades de los sistemas afectados como: esquelético, cardiovascular, ocular y pulmonar.

5.1 Sistema esquelético

Los huesos y los dientes son los órganos más duros del cuerpo humano. La dureza y la solidez de los huesos se debe a que están constituidos por depósitos de compuestos inorgánicos, sobre todo sales de calcio, en una sustancia fundamental orgánica (colágeno).

Los huesos constituyen el sistema de sostén fundamental del organismo, que descansa en su totalidad sobre las columnas óseas del miembro inferior. Los huesos encierran también varias cavidades en las que se protegen diversos órganos y aparatos, como: la caja torácica, craneana, el canal vertebral y la pelvis.

En los huesos, algo elásticos, muy resistentes, capaces de soportar diversos grados de compresión y tensión, se distinguen en vivo tres partes fundamentales, estrechamente relacionadas entre sí, tanto embriológica como funcionalmente: el periostio, la sustancia ósea propiamente dicha y la médula ósea.

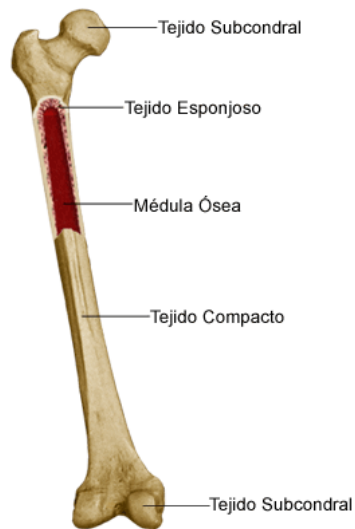


Fig. 4 HUESO.

El periostio es una membrana fibrosa y resistente, irrigada por abundantes vasos sanguíneos que llevan nutrientes al hueso; tienen algunos nervios y vasos linfáticos de pequeño calibre. Envuelve al hueso, con excepción de las caras articulares, superficies recubiertas de cartílago hialino, que entran en contacto en las articulaciones sinoviales.

La membrana perióstica está constituida por dos láminas estrechamente unidas entre sí: una exterior, de tejido colágeno esencialmente y función protectora, llamada *estrato fibroso*, y otra inferior, de fibras elásticas finas que conforman mallas densas, el *estrato osteoblástico* o generativo, en cuya cara profunda se encuentran los osteoblastos, o células formadoras de hueso.

El periostio se fusiona con los tendones resistentes que se insertan en el hueso; su fijación en el resto del órgano, mayor en la epífisis y débil en la diáfisis.

En la sustancia ósea se distinguen dos zonas, una periférica, de tejido óseo denso, que es la sustancia compacta, y otra interior, situada en los extremos, rodeada por una corteza y formada por trabéculas y espículas

entre las cuales se abren cavidades de tamaño variable, llamada sustancia esponjosa.

La médula ósea se aloja en los espacios del tejido esponjoso, así como en el gran canal central que poseen algunos huesos, al que se da el nombre de cavidad medular. Este espacio interior está recubierto por una membrana afín al periostio, llamaba endostio, que se prolonga por todos los espacios intraóseos, sin exceptuar los canales perforantes y los centrales, canalículos a través de los cuales corren los vasos que alimentan a la sustancia ósea.²⁰

5.2 Sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular consta de corazón, arterias, venas, vasos capilares y sangre. La sangre, impulsada por esa bomba muscular que es el corazón, recorre diámetros decrecientes hasta llegar a los vasos capilares, de diámetro microscópico, a través de cuyas paredes se realiza el intercambio de oxígeno y metabolitos, por bióxido de carbono y otros desechos metabólicos de las células somáticas.

El aparato circulatorio unidireccional transporta sangre a todas las partes del cuerpo. Este movimiento de la sangre dentro del cuerpo se denomina circulación. Las **arterias** transportan sangre rica en oxígeno del corazón y las **venas** transportan sangre pobre en oxígeno al corazón.

En la circulación pulmonar, sin embargo, los papeles se invierten. La arteria pulmonar es la que transporta sangre pobre en oxígeno a los pulmones y la vena pulmonar la que transporta sangre rica en oxígeno al corazón.

El corazón es un órgano hueco, que circunscribe cavidades en las cuales circula la sangre. Pesa entre 7 y 15 onzas (200 a 425 gramos) y es un poco más grande que una mano cerrada, se encuentra en el mediastino que es un espacio entre los pulmones, en el centro del pecho, detrás y

levemente a la izquierda del esternón. Cuando se distiende (diástole), el corazón atrae hacia sí la sangre que circula en las venas. Cuando se contrae (sístole), expulsa la sangre hacia las arterias: aorta o arteria pulmonar. Está formado por un músculo con propiedades particulares, el miocardio; tapizado interiormente por el endocardio y exteriormente por el epicardio. Una membrana de dos capas, denominada pericardio envuelve el corazón y lo separa de los órganos vecinos. La capa externa del pericardio rodea el nacimiento de los principales vasos sanguíneos del corazón y está unida a la espina dorsal, al diafragma y a otras partes del cuerpo por medio de ligamentos. La capa interna del pericardio está unida al músculo cardíaco. Una capa de líquido separa las dos capas de la membrana, permitiendo que el corazón se mueva al latir, a la vez que permanece unido al cuerpo.

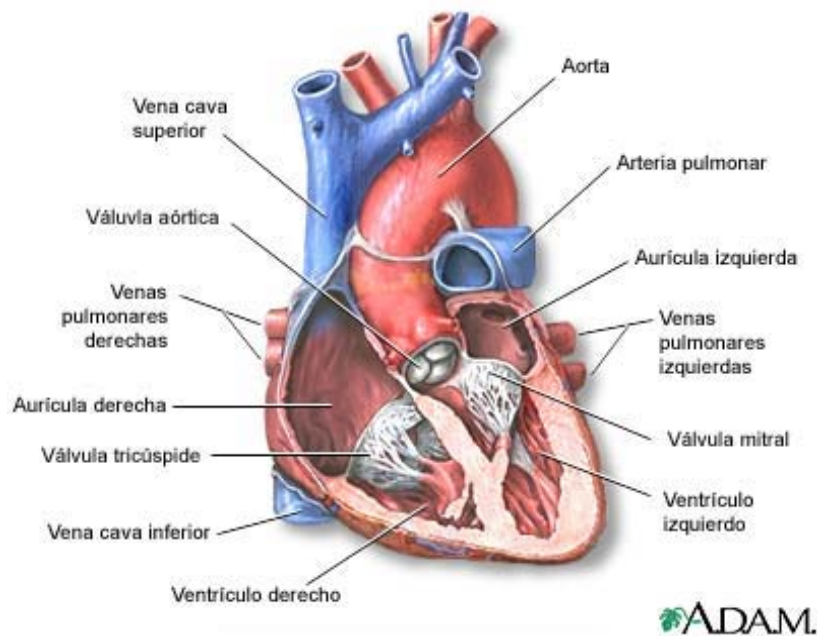


Fig. 5 ANATOMÍA DEL CORAZÓN.

El corazón tiene cuatro cavidades. Las cavidades superiores se denominan aurículas (izquierda y derecha) y las inferiores se denominan ventrículos (izquierdo y derecho). Una pared muscular denominada tabique, separa las aurículas izquierda y derecha y los ventrículos

izquierdo y derecho. El ventrículo izquierdo es la cavidad más grande y fuerte del corazón. Las paredes del ventrículo izquierdo tienen un grosor de sólo media pulgada (poco más de un centímetro), pero tienen la fuerza suficiente para bombear la sangre a través de la válvula aórtica hacia el resto del cuerpo.

Las válvulas cardiacas controlan el flujo de la sangre por el corazón y son cuatro:

- La válvula tricúspide controla el flujo sanguíneo entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho.
- La válvula pulmonar controla el flujo sanguíneo del ventrículo derecho a las arterias pulmonares, las cuales transportan la sangre a los pulmones para oxigenarla.
- La válvula mitral permite que la sangre rica en oxígeno proveniente de los pulmones pase de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo.
- La válvula aórtica permite que la sangre rica en oxígeno pase del ventrículo izquierdo a la aorta, la arteria más grande del cuerpo, la cual transporta la sangre al resto del organismo.

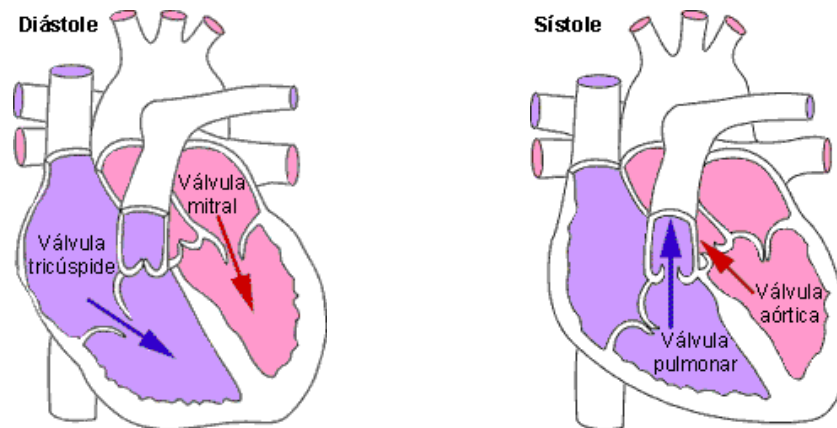


Fig. 6 VÁLVULAS CARDIACAS.

Los impulsos eléctricos generados por el músculo cardíaco (el miocardio) estimulan la contracción del corazón. Esta señal eléctrica se origina en el nódulo senoauricular (SA) ubicado en la parte superior de la aurícula derecha. El nódulo SA también se denomina el marcapasos natural del corazón. Los impulsos eléctricos de este marcapasos natural se propagan por las fibras musculares de las aurículas y los ventrículos estimulando su contracción. Aunque el nódulo SA envía impulsos eléctricos a una velocidad determinada, la frecuencia cardíaca podría variar según las demandas físicas o el nivel de estrés o debido a factores hormonales.

Las arterias se definen funcionalmente como los vasos sanguíneos mediante los cuales la sangre sale del corazón para ser distribuida por todo el cuerpo. Al partir del corazón, las arterias comienzan a ramificarse, y sus diámetros por cada nueva subdivisión, van haciéndose progresivamente menores. El diámetro de las arterias varía de 25mm –en la aorta, que es la más gruesa- a un promedio de 8 μ en los capilares.

Las paredes de las arterias se componen de tres túnicas concéntricas: la túnica externa o adventicia, de tejido conectivo; la túnica media, que es muscular; y túnica íntima, de tejido endotelial, que se continúa con el endocardio.

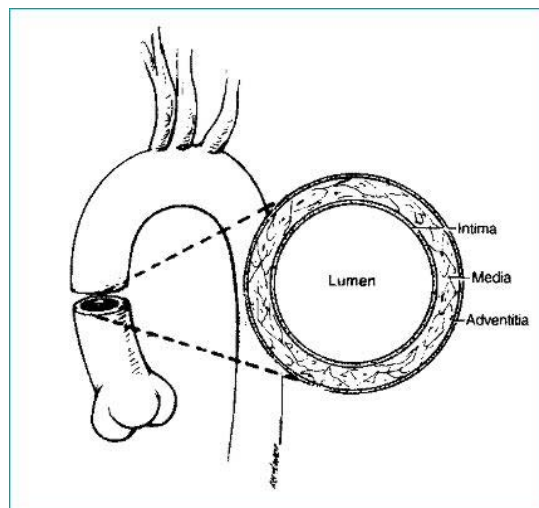


Fig. 7 CAPAS DE LA ARTERIA.

Por el predominio de los componentes elásticos de sus paredes, las arterias se clasifican en elásticas y musculares. Las arteriolas son una variedad en miniatura de arterias musculares.

Las arterias elastotípicas son de gran calibre, se originan directamente en el corazón (como la aorta o el tronco pulmonar) o constituyen las primeras ramas de las que nacen en tal vísera (como la subclavia y la carótida común).

En sus paredes se encuentran varias capas fenestradas (perforadas) de elastina, característica estructural que les permite expandirse con el poderoso e intermitente flujo sanguíneo provocado por la contracción del miocardio y recuperar su calibre original durante la relajación del mismo. De esta manera amortiguan la violenta corriente sanguínea que reciben a intervalos.

Comparada con las demás, la túnica externa de las arterias elásticas es muy delgada. Se compone de tejido conectivo fibroso, en el que se hallan dispersas fibras de elastina. La túnica media está compuesta por un conjunto de membranas elásticas fenestradas, dispuestas concéntricamente y separadas entre sí por agregados de tejido conectivo fibroso. En éste se hallan intercaladas fibras de colágeno y elastina, así como fibras musculares no estriadas, dispuestas circularmente. La túnica interna se compone de dos capas: una de células endoteliales, que da hacia la luz del vaso y otra, de tejido conectivo subendotelial.²¹

5.3 Sistema pulmonar

Los pulmones son un par de órganos que se encuentran en la cavidad torácica. Éstos extraen oxígeno del aire inhalado y lo transportan a la sangre. Alrededor de los pulmones hay un espacio normalmente muy angosto que contiene una pequeña cantidad de líquido llamado espacio pleural.

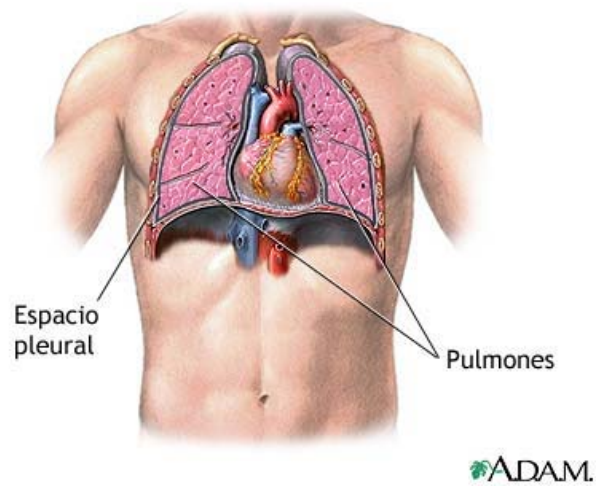


Fig. 8 **SISTEMA PULMONAR.**

El aire se inhala a través de los conductos nasales y viaja a través de la tráquea y los bronquios hasta los pulmones. Las principales estructuras de los pulmones son los bronquios, los bronquiolos y los alvéolos. Los alvéolos son los sacos microscópicos revestidos de vasos sanguíneos en los cuales se realiza el intercambio de los gases de oxígeno y dióxido de carbono.

6. SÍNDROME DE MARFAN

6.1 Definición

El síndrome de Marfan es una enfermedad del tejido conectivo caracterizado por una herencia autosómica dominante con una amplia variabilidad clínica. Se asocia con anormalidades en los sistemas cardiovascular, esquelético y ocular.²² La causa principal de muerte prematura es la dilatación aórtica, responsable de incompetencia valvular y disección, y la insuficiencia cardíaca producida por insuficiencia mitral o aórtica.

6.2 Epidemiología

El SM es relativamente común, presenta una incidencia estimada de 1:5,000. Aparece con igual frecuencia en mujeres y en varones, y su expresión clínica no está influida por factores étnicos ni geográficos.²³ Generalmente sus manifestaciones son dependientes de la edad.²⁴ Es un trastorno hereditario en aproximadamente un 83% de los casos el resto (27%) son esporádicos, es decir, no tienen ningún antecedente familiar y es debido a una nueva mutación.²⁵

6.3 Etiología

El SM es causado por un defecto (mutación) en el brazo largo del gen que determina la estructura de la fibrilina (FBN-1) localizado en el cromosoma 15q15-21.1.²⁶ Esto produce un mensaje deficiente para codificar la fibrilina-1, proteína que es el principal componente de la matriz de la microfibrilla extracelular, creando como resultado un debilitamiento de los tejidos de soporte.

Aunque se han descrito varios cientos de mutaciones puntuales, la correlación genotipo/fenotipo no ha sido exitosa.

Un segundo gen de fibrilina (FBN-2) en el cromosoma 5 tiene un 80% de homología con la fibrilina-I y su mutación se ha asociado a aracnodactilia congénita contractural, ectopia lentis y aneurisma aórtico familiar.⁷

La consecuencia funcional de la mutación es la producción de proteína anormal que obstaculiza la función normal de la fibrilina. Se interfiere la organización normal de la microfibrilla provocando cambios en la integridad, longitud y/o propiedades físicas de las fibras elásticas que forman parte del tejido de sostén.

Como la fibrilina está involucrada en la producción, organización, acumulación y/o ensamblaje de las fibras microfibrilares del tejido conectivo y éstas son componentes estructurales de varios tejidos, incluyendo la capa media de la aorta, válvulas cardíacas, tendones, articulaciones, ligamento suspensorio del cristalino, la córnea, el periostio, el pericondrio, la piel, los pulmones y la duramadre; el pleiotropismo que acompaña a esta enfermedad, tiene un rango de expresividad clínica bastante variable²⁷

6.4 Características clínicas

El SM es un desorden multisistémico con gran variabilidad en su presentación clínica, tanto inter como intrafamiliar. Las manifestaciones clínicas típicas se clasificarán por sistemas implicados en el SM como son: esquelético, cardiovascular y ocular, entre otros.

6.4.1 Sistema esquelético

Los huesos y ligamentos del sistema esquelético se ven afectados de diferentes formas. Una persona con Síndrome de Marfan es generalmente

muy alta, los huesos de brazos, piernas, dedos de manos y pies son desproporcionadamente largos comparados con el tronco.

Comúnmente presentan escoliosis que es una curvatura muy pronunciada de la columna vertebral causada por la pérdida anormal del ligamento de la columna y el rápido crecimiento del niño con SM y puede llegar a ser un problema grave, requiriendo una intervención quirúrgica como único tratamiento. Se inicia entre la primera y segunda décadas de la vida e incluso más tardíamente. El tipo de escoliosis más frecuente es el de doble curvatura (torácica derecha y lumbar izquierda), que se da en 50% de casos de SM, seguida por la curvatura torácica derecha en 30% de casos.



Fig. 9 ESCOLIOSIS.

El esternón puede estar protuberante, a lo que se le llama *pecho de pichón* o en términos médicos, “pectus carinatum,” o de lo contrario, “pectus excavatum,” esternón hundido. Estas afecciones son debido al crecimiento desproporcionado de las costillas respecto al esternón.²⁸ La cara suele verse alargada y angosta (dolicocefálico) en armonía con el resto del cuerpo; los infantes a menudo tienen los ojos muy hundidos, aparentando ser de mayor edad.

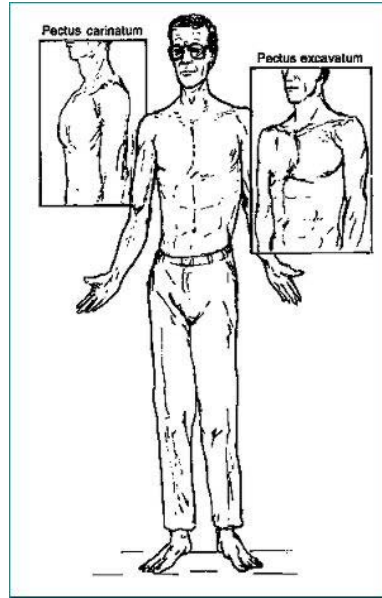


Fig. 10 MALFORMACIONES ESQUELÉTICAS.

La relajación anormal de los ligamentos ocurre cuando existe una presión constante en un paciente con SM, esto se muestra más a menudo en el pie, donde el arco puede llegar a ser plano.

La aracnodactilia, crecimiento excesivo de los dedos, es una característica más del SM.

Contractura en los dedos (capmtodactilia) es comúnmente observado, especialmente en niños con rápido y severo avance del SM.

Los individuos con SM suelen presentar cifosis, deformidad esquelética donde la [columna vertebral](#) se curva en 45 grados o más y algunas partes pierden parte o toda su habilidad para moverse hacia dentro. Esto causa una inclinación en la espalda, vista como una mala postura. Los síntomas de la cifosis que pueden presentarse o no, dependiendo del tipo y extensión de la deformidad, incluyen dolor de [espalda](#), [fatiga](#), apariencia de una espalda curveada y dificultades para respirar.

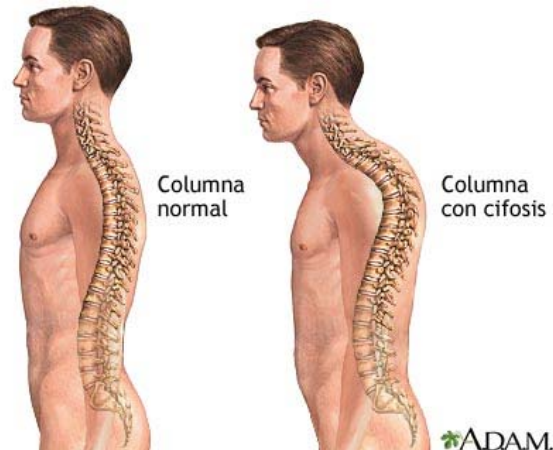


Fig. 11 CÍFOSIS.

6.4.2 Sistema cardiovascular

Las personas con el síndrome de Marfan corren el riesgo de tener serios problemas que involucren al sistema cardiovascular, incluyendo los siguientes:

- Arritmia (o disritmia): latido cardíaco rápido, lento o irregular.
- Prolapso de la válvula mitral: anomalía de la válvula que causa un flujo sanguíneo retrógrado desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda. Normalmente no causa ningún síntoma.

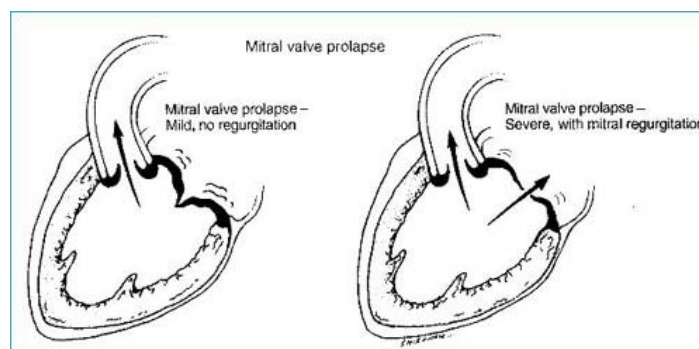


Fig.12 PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL.

Aneurismas: es una dilatación anómala del diámetro de cualquier arteria, acompañada del debilitamiento de su pared. Los más

frecuentes son los aneurismas aórtico y cerebral. Los síntomas varían dependiendo de la localización del aneurisma. Frecuentemente, se observa hinchazón con una masa pulsátil (palpitante) en el sitio del aneurisma, cuando el problema se presenta cerca de la superficie corporal. Los aneurismas dentro del cuerpo y el cerebro a menudo son asintomáticos.

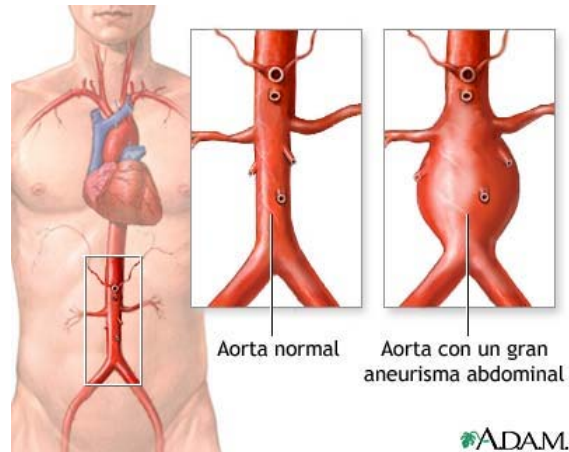


Fig. 13 ANEURISA AÓRTICO.

- Endocarditis Bacteriana: infección que afecta al corazón o a las válvulas mitral, tricuspídea, pulmonar o aórtica
- Regurgitación aórtica: escape hacia atrás de sangre proveniente de la aorta, a través de una válvula aórtica debilitada y hacia el ventrículo izquierdo, resultando una presión en el corazón izquierdo y un flujo sanguíneo inadecuado hacia el cuerpo.

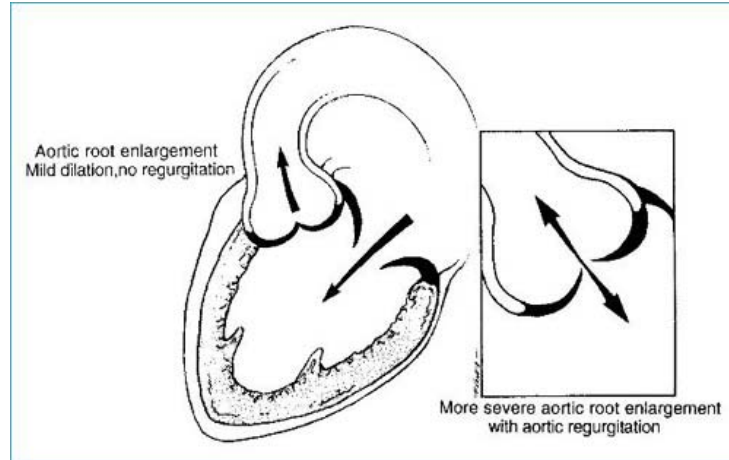


Fig. 14 REGURGITACIÓN AÓRTICA.

- Dilatación aórtica: aumento progresivo de las capas internas de la aorta.
- Disección aórtica: debilitamiento de las capas interiores de la aorta, lo cual puede generar escape de sangre hacia el tórax o el abdomen; una emergencia médica.

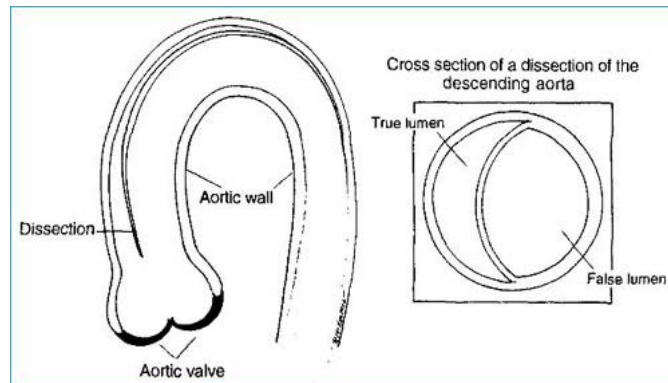


Fig. 15 DISECCIÓN AÓRTICA.

Las manifestaciones del SM en el sistema cardiovascular están convenientemente divididas en dos: las afecciones del corazón y de la vasculatura.²⁹

La afectación cardíaca aparece principalmente a nivel de las válvulas aurícula-ventriculares (engrosamiento y calcificación precoz, prolapso con distintos grados de insuficiencia). En los niños con Síndrome de Marfan severo, la insuficiencia o prolapso mitral severo puede ser la principal

causa de mortalidad si no se corrige quirúrgicamente³⁰. La insuficiencia aórtica, sin embargo, no se produce por afectación de la propia válvula sino por dilatación del anillo.

La afectación vascular es, por excelencia, el aneurisma o disección de la aorta, siendo además la principal causa de mortalidad en el Síndrome de Marfan. A diferencia de otras causas de aneurismas de la aorta se produce a nivel de la raíz aórtica. Los principales determinantes de riesgo de disección son el tamaño de la raíz, la historia familiar de disección precoz y el crecimiento >1cm/año.³¹ **Se recomienda la cirugía profiláctica de la aorta cuando el diámetro es mayor de 50mm en adultos,^{32, 33} o en presencia de regurgitación aórtica. La disección de la raíz puede suscribirse a la aorta ascendente o propagarse a aorta descendente. Suele dar síntomas clásicos como **severo dolor en el pecho (frente, espalda o ambos), u ocasionalmente en el abdomen,** por lo que algunos centros entrenan a sus pacientes en el reconocimiento de los mismos. Sin embargo, las disecciones pueden provocar una variedad de otros síntomas como: dolor, palidez, parestesia y parálisis.**

La dilatación de la aorta en personas con SM, puede no ser detectada por varios años, debido a la ausencia de síntomas. Sin embargo, la dilatación aórtica puede permitir la circulación de sangre retrógrada dentro del corazón (regurgitación aórtica), causando una respiración agitada o superficial durante la actividad normal y llegar a causar un infarto.

Otros criterios menores son la dilatación de la arteria pulmonar en menores de 40 años en ausencia de otra causa que lo justifique (como la estenosis pulmonar valvular o de sus ramas), y la dilatación o disección de la aorta torácica descendente o abdominal en menores de 50 años.³⁴

6.4.3 Ojo

Una dislocación de la lente frecuentemente es el primer signo identificado del paciente con SM. La función y el desarrollo de la visión puede verse severamente afectada por dicho padecimiento.

Los profesionales del cuidado del ojo deberían jugar un rol significativo en la detección del SM.

Una o más de las siguientes condiciones son comunes entre los pacientes con SM: error en la alta refracción, curvatura corneal aplanada,

dislocación de la lente, comienzo temprano de cataratas, glaucoma, subluxación del cristalino, hipoplasia del iris, desprendimiento de la retina, enoftalmos y estrabismo.³⁵

La subluxación del cristalino se encuentra en alrededor del 60% de los pacientes, frecuentemente de manera bilateral.³⁶

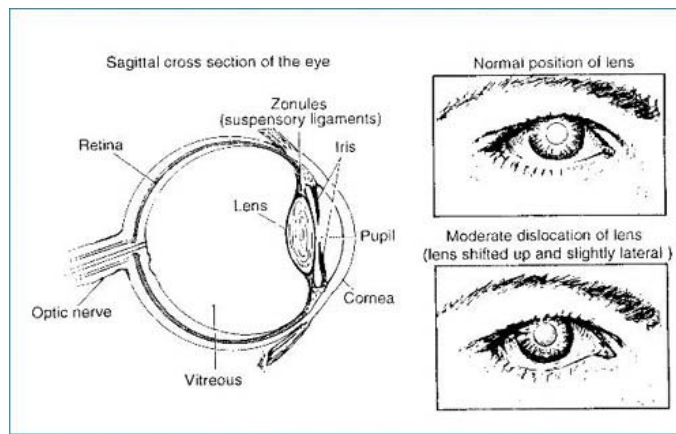


Fig. 16 ANATOMÍA DEL OJO.

La mayoría de las personas con SM padecen miopía (visión de cerca) y astigmatismo (distorsión visual). La miopía es común y puede ser grave como consecuencia de una longitud axial excesiva del globo ocular.

Aproximadamente el 65% de marfanés presentan dislocación del lente (ectopia lentis); ésta ocurre en varias otras condiciones, mas comúnmente después de un traumatismo, pero su presencia es una fuerte indicación del SM. La dislocación del lente no es un evento estático sino progresivo, puede ser en uno o ambos ojos, mínima o severa.

Las cataratas se forman en la edad mediana de la población con este desorden. El desprendimiento de la retina es más común en personas con el síndrome, cerca del 35% de marfanés es afectado por glaucoma, sucediendo esto a más temprana edad que al resto de la población.³⁷

El estrabismo es un desalineamiento de los ojos, se presenta en un 19-45% de individuos con SM (solo el 3-5% de la población general). Si bien, en la población general, el estrabismo es una desviación interior del ojo (esotropía) en los marfanés es exotropía (desviación externa del ojo).

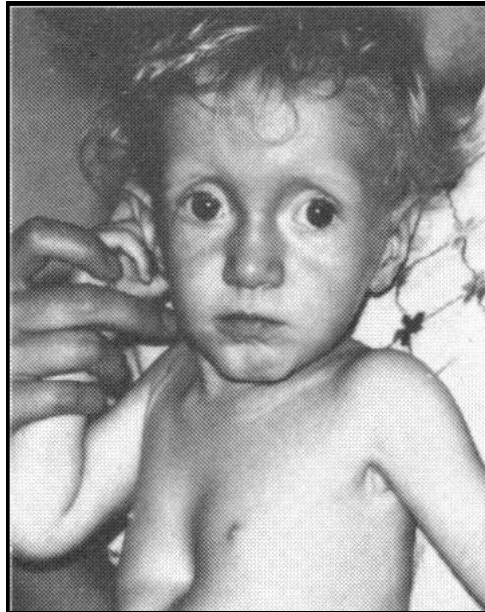


Fig. 17 ENOFTALMOS, ESTRABISMO Y PECTUS EXCAVATUM EN PACIENTE CON SM.

6.4.4 Sistema nervioso

El sistema nervioso central compuesto por el cerebro y la espina dorsal, rodeado por tres membranas llamadas meninges: piamadre, aracnoides y la duramadre. Entre la aracnoides y la piamadre se encuentra el líquido cefalorraquídeo. La duramadre es principalmente tejido conectivo y en el SM ésta se extiende de más, principalmente en la parte baja de la espina dorsal porque es ahí en donde hay una mayor presión del líquido debido a la postura. Esta ampliación (ectasia dural) generalmente presiona los huesos de la columna vertebral y puede llegar a ser extremadamente grande. La ectasia dural se presenta alrededor del 63-92% de la población marfana,³⁸ sus síntomas son muy variables: dolor en la parte baja de la espalda casi en el cóccix, dolor abdominal, cefalalgias y piernas

adormecidas. Puede cursar con dolor lumbar o ser un hallazgo en el Scanner o la resonancia magnética.

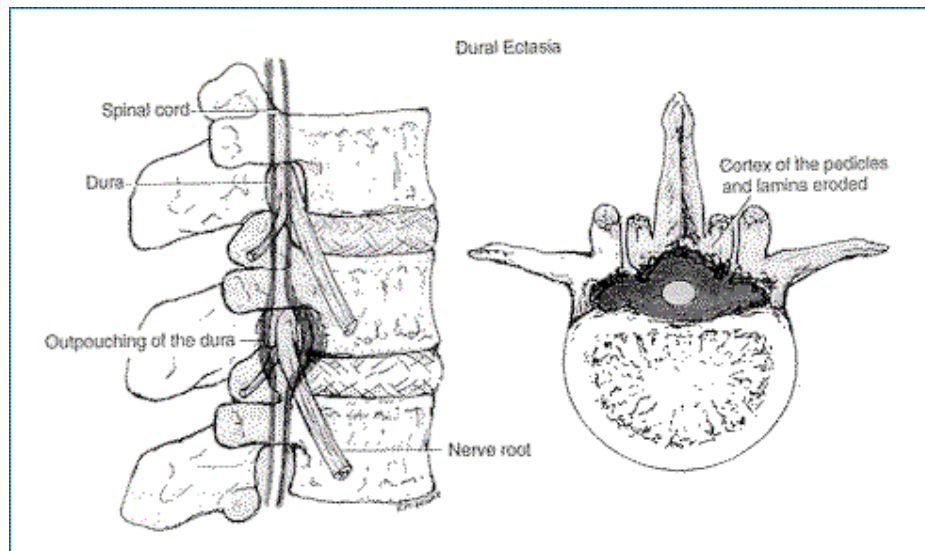


Fig. 18 ECTASIA DURAL.

La necesidad de una evaluación médica depende del grado de los síntomas y discapacidad; si los síntomas son tolerables, no es urgente ser examinado. La ectasia dural erosiona a las vértebras de la columna.³⁹

Actualmente el dolor es el pilar del tratamiento, desafortunadamente la duramadre no se puede reemplazar como lo hacen con la aorta.

El retraso mental no es parte del SM, sin embargo, estudios clínicos demuestran que hay un alto porcentaje de marfanos con cierta dificultad de aprendizaje. Esto no es a menudo reflejado en el IQ. Específicamente la discapacidad de aprendizaje, hiperactividad y déficit de atención parecen ser muy comunes.⁴⁰

6.4.5 Sistema pulmonar

Los pulmones pueden estar afectados de varias formas, la afectación se produce generalmente por la restricción secundaria de la caja torácica.⁴¹ El tejido conectivo es muy importante para proveer estabilidad y elasticidad a los alveolos

pulmonares. Casi todos los marfanos tienen disminuida la elasticidad comparados con personas de su mismo sexo, edad e historial de tabaquismo. Sin embargo, la elasticidad alterada de los pulmones raramente causa problemas evidentes. Un porcentaje bajo de personas con SM desarrollan problemas pulmonares como enfisema, neumonía, asma o bronquitis aún sin haber fumado.

El neumotórax es debido a la deficiencia de la fibrilina-1, se presenta en uno de cada 20 individuos con SM,⁴² sus síntomas son dificultad para respirar (apnea), dolor en el pecho agudo o sordo.

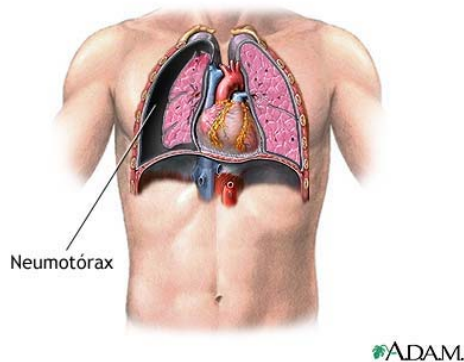


Fig. 19 NEUMOTÓRAX.

Este problema siempre requiere de pronta atención sin llegar a ser una emergencia. El neumotórax ocurre cuando se filtra aire desde el interior del pulmón hacia el espacio entre el pulmón y la pared torácica, ocasionando un colapso del pulmón.

Algunas personas con SM tienen apnea del sueño (dificultad para respirar al dormir), esto puede tener numerosas causas como la relajación del tejido conectivo de los alveolos durante el sueño y causa obstrucción parcial del flujo del aire. El síntoma más común de este tipo de desorden de respiración al dormir es el ronquido. Este tema no ha sido estudiado en su totalidad hasta la fecha.

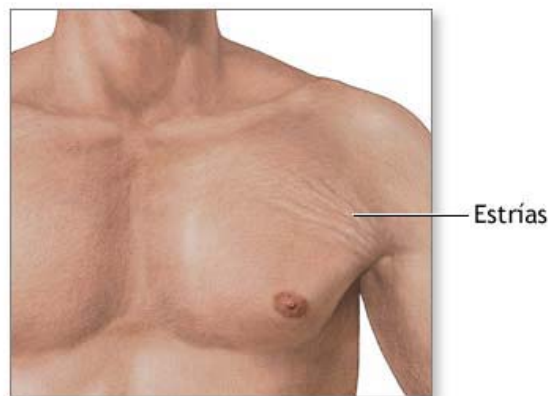
El aumento de los espacios de aire en los pulmones y la disfunción de los alveolos provocan problemas respiratorios.

Las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas ocurren en más de un 70% de marfanos, frecuentemente causadas por las severas deformidades del pecho (pectus carinatum, pectus excavatum) y/o escoliosis.⁴³ En cualquiera de los casos, el resultado es que el pecho no se puede expandir en su totalidad. El síntoma principal es la respiración agitada durante el esfuerzo.

Porque la fibrilina se expresa en los pulmones y es asociada con la elastina, afecta al desarrollo y homeostasis de ambos pulmones.

6.4.6 PIEL Y ANEXOS

A diferencia de otras enfermedades del tejido conectivo como el Síndrome de Ehlers-Danlos, la piel tiene un aspecto y elasticidad normal. La afectación cutánea más frecuente (hasta en el 60% de los casos) es la aparición de estrías atroficas sin causa aparente (obesidad, embarazo...) y en lugares poco frecuentes como la espalda.⁴⁴



ADAM.

Fig. 20 ESTRÍAS CUTÁNEAS.

También son frecuentes las hernias inguinales, que pueden aparecer al nacer o en el transcurso de la adolescencia, con alta frecuencia de recurrencias tras la cirugía.

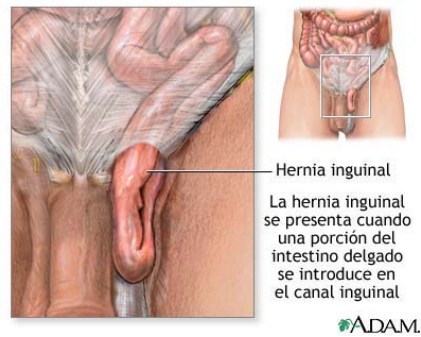


Fig. 21 HERNIA INGUINAL

6.4.7 Aspectos odontológicos

El tejido conectivo está presente en todo el esqueleto, incluyendo los huesos de la cara y boca. Aunque no hay evidencia que la gente con SM puedan ser más susceptibles a caries o enfermedad periodontal que la generalidad; hay algunos cambios en los huesos de la cara y boca que son más prevalentes. Estos son:

- Paladar profundo en forma de V que resulta de una maxila angosta.
- El tamaño reducido de la maxila puede conducir al apiñamiento dental.
- La forma del paladar puede provocar una mordida cruzada posterior.



Fig. 22 FOTOS INTRAORALES DE UN PACIENTE CON SM.

- La maloclusión esquelética clase II es común de los marfanés, debido a la mandíbula retrógnata.



Fig. 23 RX LATERAL DE CRANEO. MALOCCLUSIÓN CLASE II.

- Pueden también ser evidentes los problemas de la articulación témporo-mandibular (ATM). La ATM es la articulación que vincula la mandíbula con el cráneo. Una articulación deformada o unos ligamentos relajados pueden ser causa de una serie de problemas conocidos como Síndrome de la ATM. Los pacientes con SM son más propensos a padecerlo. Los síntomas del síndrome de la ATM son: dificultad para cerrar la boca cuando se ha abierto ampliamente, dolor al masticar, “klik” en una o ambas ATM cuando la boca se abre y un dolor persistente que puede progresar a una cefalalgia.
- Periodontitis crónica



Fig. 24 PERIODONTITIS CRÓNICA EN UN PACIENTE CON SM.

El agente causal principal de la enfermedad periodontal es la placa bacteriana, que induce daño progresivo al tejido. En presencia de susceptibilidad a la enfermedad periodontal debido a desórdenes del tejido conectivo tales como el SM, el papel de la placa bacteriana se

discute. Algunos autores consideran que la enfermedad periodontal no se puede inducir sin la presencia de placa y sugieren que una predisposición sistémica acelera simplemente la destrucción causada por los agentes bacterianos.

Consecuentemente, los efectos destructivos inherentes a la respuesta inflamatoria se exacerban, sin la respuesta reparativa adecuada.⁴⁵

La enfermedad periodontal en el grupo de síndromes caracterizados por alteraciones del tejido conectivo es explicada por el hecho que las anomalías a este nivel generan susceptibilidad creciente a la inflamación y resorción periodontales del hueso, por un aumento de metaloproteinasas entre otras cosas.⁴⁶

La periodontitis en el SM se manifiesta en forma crónica y severa con los patrones de la resorción horizontal y vertical del hueso. La movilidad dental se ha demostrado ser debido a la periodontitis y no es atribuible a la condición primaria del síndrome.

6.5 Diagnóstico

A pesar del descubrimiento de las mutaciones causales (gen FBN1 Y FBN2), el diagnóstico del SM es problemático debido a la extrema variabilidad en su presentación clínica, ausencia de características patognomónicas y alteraciones fenotípicas comunes con otros trastornos hereditarios del tejido conectivo.⁴⁷

El médico sustenta el diagnóstico en una combinación de manifestaciones clínicas y radiológicas. Se han desarrollado diferentes criterios de diagnóstico, el más reciente y aceptado es el sistema de Ghant,¹ (tabla 1) que presenta criterios mayores o menores.

Diagnóstico

Tabla 1. Nosología de Ghent para el Síndrome de Marfan.

Tabla 1.- Síndrome de Marfan. Criterios de GHENT.	
I. Esqueleto <u>A.- Criterios mayores:</u> 1.- Pectus carinatum. 2.- Pectus excavatum quirúrgico. 3.- Signos de Walter-Murdoch y de Steinberg. 4.- Segmento inferior > segmento superior o brazada/talla >1,05 5.- Escoliosis >20° o espondilolistesis. 6.- Extensión del codo <170°. 7.- Pie plano. 8.- Protrusión del acetábulo. <u>B.- Criterios menores:</u> 1.- Pectus excavatum moderado. 2.- Hiper movilidad articular. 3.- Paladar ojival con apertognatismo dental. 4.- Dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia y abertura palpebral oblicua. II. Cardiovascular <u>A.- Criterios mayores:</u> 1.- Dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación aórtica o compromiso del seno de Valsalva. 2.- Disección de la aorta ascendente. <u>B.- Criterios menores:</u> 1.- Prolapso valvular mitral con o sin regurgitación mitral. 2.- Dilatación de la arteria pulmonar, en ausencia de estenosis pulmonar valvular o periférica en <40 años. 3.- Calcificación del anillo mitral en <40 años. 4.- Dilatación o disección de la aorta torácica descendente o de la aorta abdominal en <50 años.	III. Ojos <u>A.- Criterio mayor:</u> 1.- Luxación del cristalino <u>B.- Criterios menores:</u> 1.- Córnea plana. 2.- Globo ocular elongado. 3.- Iris o músculos ciliares hipoplásicos. IV. Pulmones <u>A.- Criterio mayor:</u> 1.- Ninguno <u>B.- Criterios menores:</u> 1.- Neumotórax espontáneo. 2.- Bulas apicales V. Sistema nervioso <u>A.- Criterio mayor:</u> 1.- Ectasia dural lumbosacra <u>B.- Criterio menor:</u> 1.- Ninguno VI. Piel y faneras <u>A.- Criterio mayor:</u> 1.- Ninguno <u>B.- Criterios menores:</u> 1.- Estrías atróficas. 2.- Hernia o eventración recurrente. VII. Historia familiar / genética <u>A.- Criterios mayores:</u> 1.- Padre, hijo o sobrino que reúna estos criterios independientemente. 2.- Mutación en FBN-1. 3.- Haplotipo heredado en FBN-1. <u>B.- Criterio menor:</u> 1.- Ninguno.

Los criterios mayores son datos muy específicos del Síndrome de Marfan, y que raramente aparecen en la población general. Los individuos sin historia familiar de Síndrome de Marfan precisan un criterio mayor en al menos dos sistemas distintos y afectación de un tercer sistema u órgano. Los pacientes con afectación familiar o con una mutación conocida de FBN1 que cause Síndrome de Marfan, precisan para su diagnóstico un criterio mayor y afectación de otro órgano o sistema.

Los métodos que confirman aracnodactilia son:

1. Signo de Steinberg o Gowers, que es la protrusión del pulgar en oposición forzada, más allá del borde cubital con el puño cerrado.^{23, 48}



Fig. 25 SIGNO DE STEINBERG.

2. Signo de Walker-Murdoch o signo de la muñeca, que es evidente al superponer los dedos pulgar y meñique en más de 1-2 cm, al hacer aprehensión de la muñeca proximalmente a la apófisis estiloides del radio con la otra mano. Es más frecuente que el signo de Gowers y tiene menos falsos positivos que éste.^{49, 50}



Fig. 26 SIGNO DE WALKER-MURDOCH.

Los métodos clínicos que confirman la escoliosis son:

- Hombros desnivelados
- Curvatura de la columna
- Caderas desniveladas
- Deformidad al inclinarse



Además de una historia médica completa y un examen físico, es posible que el médico complete una historia médica familiar para buscar otros miembros de la familia con síndrome de Marfan o algunas de las características de la enfermedad.

Otras pruebas para diagnosticar el síndrome de Marfan pueden incluir:

- Electrocardiograma (ECG) - examen que registra la actividad eléctrica del corazón, muestra los ritmos anormales (arritmias o disritmias) y detecta el daño del músculo cardíaco. Evidencia de hipertrofia VI y/o sobrecarga AD, elevación ST (pericarditis) o evidencia de infarto al miocardio (disección o avulsión coronaria) luego de disección aórtica. Onda P invertida en V1 en pectus excavatum.
- Ecocardiografía (ECO) - procedimiento que evalúa la estructura y la función del corazón utilizando ondas sonoras que se registran en un sensor electrónico para producir una imagen en movimiento del corazón y las válvulas del corazón. Muestra dilatación de la raíz aórtica, presencia de disección aórtica con o sin derrame pleural y pericárdico, regurgitación aórtica y mitral (presencia, severidad y fisiopatología), dilatación del tronco pulmonar, presencia de calcificación anular mitral, evidencia de endocarditis y disección aórtica abdominal
- Tomografía Axial Computarizada (TAC) - es una técnica radiográfica que emplea una computadora para crear imágenes transversales del cuerpo, en este caso de la aorta.
- Resonancia Magnética (RM) – es un estudio que permite a los médicos ver el interior del cuerpo sin realizar una intervención quirúrgica. Produce imágenes detalladas del corazón y de la aorta. Muestra el estado de la aorta y sus ramas (especialmente post disección), presencia de ectasia

dural, dimensiones de cualquier arteria y su falso lumen post disección y secuelas quirúrgicas.

- Examen ocular completo - examen del interior del ojo, llevado a cabo por un oftalmólogo, utilizando un dispositivo denominado lámpara de hendidura.
- Radiografía de tórax - examen de diagnóstico que usa rayos de energía electromagnética invisible para obtener imágenes de tejidos internos, huesos y órganos en una placa. Muestra silueta cardiovascular delgada y alargada, escoliosis, evidencia de dilatación y/o disección de la raíz aórtica.
- Estudios de ADN - una muestra de sangre enviada al laboratorio de genética puede analizar el gen FBN1 para determinar si presenta una mutación; no todas las mutaciones en el gen de la fibrilina causan el síndrome de Marfan. De manera similar, no todas las personas con el síndrome de Marfan presentan una mutación en este gen. A veces, un tipo de estudio de ADN denominado estudio de vínculos, el cual examina el ADN de diversos miembros de la familia, puede ayudar a rastrear el gen en la familia. Sin embargo, debido a estas limitaciones, el diagnóstico del síndrome de Marfan se basa, principalmente, en hallazgos clínicos.

6.6 Tratamiento

No existe, en la actualidad, un tratamiento curativo integral del Síndrome de Marfan, pero cada uno de los trastornos que conlleva el Síndrome puede ser tratados de forma individual por el especialista correspondiente: cardiólogos, oftalmólogos y traumatólogos son los especialistas normalmente más implicados en el proceso y son los que orientarán al paciente sobre las consultas a otros especialistas.

Los tratamientos posibles son tan variados como el Síndrome en sí. Generalmente, necesita la participación de un equipo multidisciplinario coordinado por un especialista.

Esqueleto:

Las evaluaciones anuales son importantes para detectar cualquier cambio en la espina dorsal o el esternón. Esto es particularmente importante en tiempos de crecimiento rápido, tal como adolescencia. Una deformidad seria puede no sólo desfigurar sino puede también evitar que el corazón y los pulmones funcionen correctamente.

Cuando la escoliosis excede los 45°, una cirugía ortopédica puede ser recomendada; cuando es menor, un apoyo (férula) es suficiente.

El tratamiento específico de la cifosis será determinado basándose en lo siguiente:

- Su edad, su estado general de salud y su historia médica.
- Qué tan avanzada está la condición.
- Su tolerancia a determinados medicamentos, procedimientos o terapias.
- Sus expectativas para la trayectoria de la enfermedad.
- Su opinión o preferencia.

El objetivo del tratamiento es detener la evolución de la curva y prevenir deformidades. Es necesaria la observación y los exámenes repetidos de las curvas que miden menos de 40 grados en una placa de rayos X. La progresión de la curva depende del crecimiento esquelético o madurez alcanzada por el esqueleto del niño. La progresión de la curva se demora o se detiene después de que el niño llega a la pubertad.

Los aparatos ortopédicos se usan cuando la curva mide entre 40 y 60 grados en la placa de rayos X y el crecimiento esquelético continúa. El médico decide el tipo de aparato ortopédico y el tiempo que se debe utilizar.

Quizás se deba recurrir a la cirugía ortopédica cuando la curva mide 60 grados o más en la placa de rayos X y el aparato ortopédico no logra retrasar la progresión de la curva. Es por eso la importancia de un buen ortopedista infantil. Si la curva es menor a 40 grados, se recomienda sólo ejercicios; si es mayor de 40 grados, se deberá usar un corsé.

Cardiovascular:

1. Modificación del estilo de vida y limitación del ejercicio físico: su objetivo es disminuir el estrés hemodinámico de la aorta, por lo que deben evitar los deportes de competición y el ejercicio isométrico por el aumento de la presión arterial secundaria a la contracción muscular sostenida. Sin embargo se recomienda el ejercicio isotónico controlado (nadar, montar en bicicleta o caminar) manteniendo una frecuencia cardíaca <110 lpm o <100 lpm si está en tratamiento con beta-bloqueadores.⁵¹

2. Seguimiento de la aorta: debe realizarse un ecocardiograma para evaluar la aorta ascendente y las válvulas cardíacas. Este debe repetirse a los 6 meses para determinar el crecimiento de la aorta, y si es estable, posteriormente una vez al año.³⁴ Si el diámetro es >4,5cm, debe realizarse más frecuentemente. Si esta técnica no es posible o el paciente presenta mala ventana acústica, pueden realizarse un scanner o resonancia magnética. Puesto que la afectación de la aorta descendente en ausencia de afectación de la ascendente no predice disección, y es muy rara, el objetivo en el Síndrome de Marfan es el estudio de la aorta ascendente. La valoración de la aorta descendente mediante scanner o resonancia magnética estará indicada tras la reparación de la aorta ascendente, puesto que a pesar del tratamiento quirúrgico la enfermedad prosigue y puede afectar a la aorta descendente. La afectación de la aorta descendente indica mal pronóstico aún con cirugía, por lo que los esfuerzos deben ir encaminados al diagnóstico y tratamiento precoz de la afectación aórtica.

3. Tratamiento médico: Hace más de 30 años Halpern y cols,⁵² sugirieron el potencial beneficio que los beta-bloqueadores como **propranolol o atenolol** para prevenir el desarrollo de la dilatación de la aorta y arritmias por el prolapso de la válvula mitral.^{53, 54} Varios estudios apoyan que el uso de beta-bloqueadores enlentece el crecimiento de la raíz aórtica, reduce el número de eventos cardiovasculares definidos como insuficiencia aórtica, disección o necesidad de cirugía, insuficiencia cardíaca congestiva o muerte, y aumenta la supervivencia.⁵⁵⁻⁵⁷ Su eficacia es mayor si se inician antes de la aparición de dilatación de la aorta, por lo que deben utilizarse al realizarse el diagnóstico, y a dosis adecuadas, tanto en niños como en adultos. La dosis administrada debe individualizarse, para alcanzar como objetivo una frecuencia cardíaca basal menor de 70 lpm, y tras ejercicio submáximo menor de 100 lpm. Si existe intolerancia a los beta-bloqueadores, pueden utilizarse antagonistas del calcio, si bien esto está basado en un único y pequeño estudio. Recientemente se ha publicado un estudio experimental en ratas con Síndrome de Marfan, en el que se ha demostrado que el uso de Losartan previene la dilatación aórtica en estos animales.^{58, 59} Está pendiente un estudio en humanos con Síndrome de Marfan impulsado por el Johns Hopkins Hospital.

Los pacientes con regurgitación mitral deben recibir antibióticos profilácticamente, previo a procedimientos dentales o quirúrgicos, en prevención de endocarditis.⁴⁹

A los pacientes que fueron sometidos a una cirugía para reemplazar la válvula aórtica defectuosa por una válvula artificial, tienen que tomar medicación

anticoagulante de por vida, ya que la sangre tiende a coagularse en contacto con las válvulas artificiales.

Se considera a los bloqueadores de calcio como un grupo farmacológico de segunda línea, luego de los beta-bloqueadores, para la prevención de las complicaciones aórticas.

Otro grupo, es el de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina que teóricamente, deberían tener efectos benéficos a los pacientes con SM, se sabe que esta clase de drogas tienen acción tanto a nivel de la capa media como a nivel endotelial, debido a que la angiotensina II es un determinante principal de la estructura vascular.

4. Tratamiento quirúrgico de la aorta: puesto que la disección de aorta es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el Síndrome de Marfan, se recomienda la cirugía profiláctica de la misma. Además, la supervivencia es mayor si se realiza cirugía profiláctica, a si ésta es urgente o emergente.³³

Existe una relación directa entre el diámetro de la aorta y el riesgo de disección, de manera que un diámetro de 6cm tiene 4 veces más riesgo de ruptura en estos pacientes. Por ello en adultos se ha considerado que se debe intervenir cuando el diámetro alcanza 5cm.^{33,60} Hay situaciones especiales en que debe considerarse la cirugía con diámetro inferior a 5cm, como cuando ésta crece muy rápidamente (>1cm/año), existe historia familiar de disección, la coexistencia de insuficiencia aórtica en un grado superior a ligero, o que la válvula aórtica pueda preservarse. Sin embargo a raíz de estudios recientes,⁶¹ se considera el intervenir a todo enfermo con SM, con diámetros de raíz aórtica igual o mayor que 4.5cm,³³ o incluso con diámetros menores, porque con diámetros entre 3-3.5cm la supervivencia con tratamiento quirúrgico electivo es mayor que con controles periódicos o tratamiento médico.⁶² Aún así no debe olvidarse que la naturaleza de la disección es impredecible por lo que debe educarse a estos pacientes sobre los síntomas de la disección, que además suelen ser los clásicos, descritos anteriormente.⁶³

El tratamiento quirúrgico del aneurisma o disección de aorta ascendente consistía en reemplazo de válvula aórtica y de aorta ascendente por separado, pero ello determinaba aneurismas recurrentes. El procedimiento de elección actual es el reemplazo total de la raíz aórtica con la válvula incluida y con reimplantación coronaria.

Recientemente se intenta realizar cirugías que preserven la válvula aórtica, siempre que ésta no esté afectada, siendo los pioneros en estas técnicas David⁶⁴ y Yacoub,⁶⁵ evitando así el riesgo de la

anticoagulación, trombosis o endocarditis de la prótesis. Tanto uno como otro tiene baja mortalidad, siendo el principal problema la duración de la válvula aórtica^{66,67} o la dilatación precoz del tejido conectivo del seno remanente.⁶⁸

Tras la cirugía de la aorta ascendente, puesto que el Síndrome de Marfan es una enfermedad sistémica, pueden desarrollarse aneurismas y disecciones del arco y de la aorta descendente. Por este motivo previo al alta debe realizarse un scanner o resonancia de toda la aorta, y posteriormente repetirlos cada año o cada 6 meses si existen cambios, el tratamiento con beta-bloqueadores también debe continuarse indefinidamente para disminuir el riesgo de aneurisma distal. Es recomendable el uso de una pulsera de alerta médica.

Ojo:

Los exámenes tempranos de ojo, son dominantes para corregir cualquier problema de la visión asociado al síndrome de Marfan. En la mayoría de los casos, los lentes de armazón o lentes de contacto pueden corregir el problema, aunque la cirugía pueda ser necesaria en algunos casos. El uso conjuntamente con gotas oftálmicas del sulfato el 1% de la atropina para agrandar la pupila como alternativa a la cirugía.

La retinoscopia meticulosa es esencial para la corrección óptica adecuada, y la corrección completa es deseable. La cirugía refractiva córnea (laser keratotomy) se contraindica en la mayoría de la gente con el síndrome de Marfan si las córneas son aplanadas. La cirugía del implante del lente se realiza absolutamente rutinario y las nuevas técnicas han producido índices de éxito muy altos.

Los exámenes oftálmicos anuales se recomiendan, incluyendo la refracción, la medida intraocular de la presión y la evaluación de la retina periférica. El gravamen de la cabeza del nervio óptico es también obligatorio.

Sistema Nervioso:

Actualmente, el manejo del dolor es el apoyo principal del tratamiento para la ectasia dural. Desafortunadamente, no es posible sustituir la duramadre como es la aorta.

Sistema Pulmonar:

Es especialmente importante que la gente con el síndrome de Marfan no fume, pues es un factor de riesgo creciente para el daño de pulmón.

El objetivo del tratamiento de la apnea del sueño es mantener las vías respiratorias abiertas con el fin de prevenir los episodios de suspensión de la respiración.

Algunas personas pueden manejar los episodios de apnea con el control del peso (o pérdida intencional de peso) y evitando el alcohol y los sedantes a la hora de dormir. Si estas medidas no resultan efectivas para suspender este tipo de apnea, se puede prescribir un sistema de presión positiva continua en las vías respiratorias ([CPAP](#)), una forma de ayuda de respiración mecánica que involucra el uso de una máscara especialmente diseñada para colocar sobre la nariz o sobre la nariz y la boca durante la noche.

La inserción de dispositivos mecánicos dentro de la boca durante la noche para mantener la mandíbula hacia adelante puede ayudar a aliviar los síntomas en casos que van de leves a moderados.

Si se presentan causas anatómicas, puede ayudar el hecho de realizar una cirugía para remover el exceso de tejido de la parte posterior de la garganta --llamada uvulopalatofaringoplastia-- para extirpar las amígdalas o adenoides agrandadas ([amigdalectomía](#)) o para crear una abertura en la tráquea con el objetivo de evitar la obstrucción de las vías respiratorias durante el sueño ([traqueotomía](#)). En algunas personas, una cirugía para quitar la obstrucción nasal o de la parte superior de la garganta puede aliviar la apnea del sueño. En los niños, la

extirpación de las amígdalas o amigdalectomía puede ser todo lo que se necesite para curar la apnea obstructiva del sueño.

El inicio repentino del dolor de pecho al respirar profundo, brevedad de la respiración y/o tos seca puede ser muestras de un neumotórax espontáneo. Aunque no generalmente sea peligroso para la vida, un neumotórax espontáneo requiera la atención médica inmediata. El neumotórax puede ser mortal. Su tratamiento inmediato es la toracotomía con sonda o la inserción de un tubo en el pecho. Se inserta un tubo largo, flexible y hueco a través de las costillas en el espacio pleural y se ata a un dispositivo de succión. Esto permite evacuar el aire del espacio pleural y facilita que el pulmón se expanda de nuevo. La inserción de la sonda torácica generalmente requiere el uso de anestesia local. La sonda torácica se mantiene fija hasta que las fugas pulmonares se sellen por su propia cuenta, lo que normalmente ocurre entre dos y cinco días.

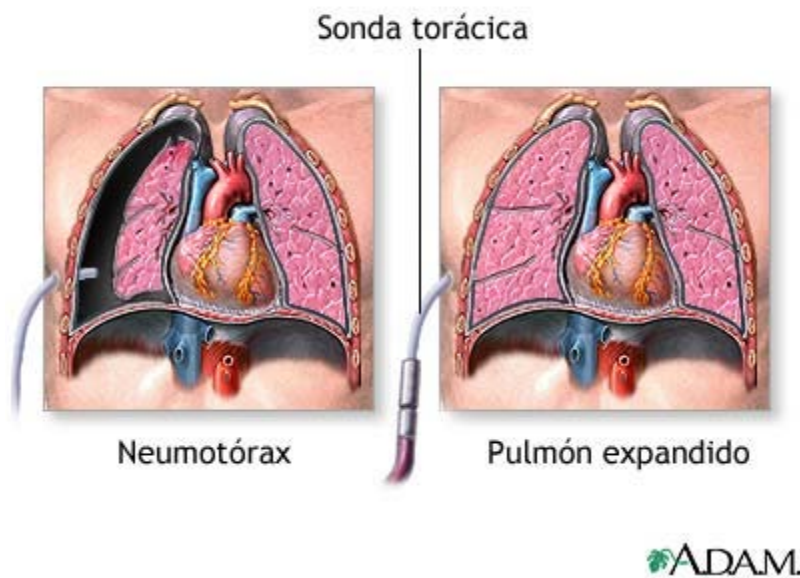


Fig. 28 TRATAMIENTO DEL NEUMOTÓRAX.

Piel y anexos:

En general, las estrías suponen más un problema estético que médico.

Para evitar a mayor medida la aparición de estrías, existe una serie de técnicas o recursos que pueden ayudar a disminuir su aparición. Entre los muchos podemos mencionar:

Evitar cambios bruscos de peso, en caso de embarazo es recomendable el uso continuo de cremas hidratantes a partir del segundo o tercer mes.

Los pellizcos suaves circulares con los dedos pulgar e índice sobre las estrías ayudan a estimular el crecimiento celular y una alimentación, rica en alimentos naturales, especialmente abundante en vitaminas ayuda a renovar tejidos rotos o evitar su ruptura

Con respecto a las hernias, la mayoría se pueden reintroducir en la cavidad abdominal. Sin embargo, si no se puede reintroducir a través de la pared abdominal, esto puede llevar a que se presente un asa del intestino estrangulada. Sin tratamiento, esta porción del intestino muere debido a la pérdida del suministro de sangre.

Casi todas las hernias requieren de cirugía, preferiblemente antes de que ocurran complicaciones, para reubicar el asa del intestino herniada y asegurar los músculos debilitados en el abdomen. Se debe evitar hacer esfuerzos o levantar objetos pesados.

6.6.1 Consideraciones del tratamiento en la infancia

Más del 80% de los pacientes que son diagnosticados en la infancia de Síndrome de Marfan, presentan dilatación de la raíz de aorta, prolapso valvular mitral con distintos grados de insuficiencia o ambos antes de los 18 años.^{69, 70} Aunque no es muy frecuente, existe una forma infantil con mal pronóstico, que se caracteriza por insuficiencia cardíaca secundaria a la insuficiencia mitral severa, mortal salvo con cirugía. Por lo demás, lo conocido en el adulto es lo que se aplica a los niños con algunas salvedades, deben utilizarse los beta-bloqueadores desde el diagnóstico⁷¹ porque el retraso del momento de la cirugía, puede permitir que alcancen una superficie corporal, que les permita utilizar un tamaño de injerto lo suficientemente grande para que se adecúe en un futuro a su crecimiento. En niños menores de 5 años el objetivo es alcanzar una frecuencia

cardíaca de 80 lpm en reposo y <110 lpm con el ejercicio. Pero en la infancia, los beta-bloqueadores son peor tolerados que en la edad adulta, principalmente porque empeora el asma bronquial y porque pueden producir letargia, que interfiere con el aprendizaje. En ese caso estaría indicado el uso de antagonistas del calcio, o dividir la dosis a lo largo del día. La cirugía es un procedimiento bastante seguro en niños mayores.⁷² Aunque se tiene menos experiencia y faltan estudios a largo plazo, para intentar evitar la anticoagulación, se prefiere la cirugía que preservan la válvula aórtica si posible.⁶⁵ Determinar cuándo operar a un niño es difícil. No se pueden utilizar criterios absolutos como en adultos (5cm), por lo que se utilizan otros datos como el crecimiento rápido (mayor de 1 cm/año), o la necesidad de cirugía válvula mitral o aórtica.

6.6.2 El Síndrome de Marfan y el embarazo

Dos consideraciones especiales han de tenerse en cuenta respecto al Síndrome de Marfan y al embarazo: por un lado el Síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria, y la probabilidad de tener un hijo con Síndrome de Marfan teniendo un progenitor con esta enfermedad es del 50%, y por otro, las mujeres con Síndrome de Marfan tienen mayor riesgo de desarrollar disección de aorta durante el mismo. Ha de informarse a la mujer de ambos riesgos.

Varios estudios indican que el riesgo de disección durante el embarazo es bajo si el diámetro inicial de la aorta es menor de 4cm,⁷³ y los beta-bloqueadores deben utilizarse durante el mismo. Deben realizarse controles del diámetro de la aorta por ecocardiografía durante todo el periodo de embarazo, principalmente durante el último trimestre donde es más probable que esto ocurra. La probabilidad de disección de aorta es mayor si el diámetro pre-embarazo es >4cm y aumenta rápidamente en el tercer trimestre de embarazo. La decisión de tipo de parto, vaginal o cesárea, debe individualizarse, aunque si no existe dilatación de la aorta puede considerarse el parto vaginal, siendo importante intentar disminuir el estrés del parto mediante el uso de anestesia epidural e intentando acortar la segunda fase del expulsivo.

De los pocos agentes antihipertensivos, tanto el propanolol como el metoprolol se consideran relativamente seguros y sin efectos teratogénicos, para su uso en el embarazo.

7. MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE MARFAN

Muchas personas con el síndrome de Marfan no saben que lo tienen y al visitar al dentista para su tratamiento, éste debe combinar sus conocimientos con las características clínicas de la cara y boca además de otros rasgos físicos del síndrome de Marfan. Al sospechar que un paciente es un Marfan, debe remitirlo a los especialistas apropiados para su evaluación.

El principal riesgo al atender a un paciente con el SM, es indudablemente propiciar una endocarditis bacteriana, por lo que es de vital importancia apearse a los lineamientos estipulados por la American Heart Association (AHA).

La Comisión de Endocarditis (Endocarditis Comité) de la AHA, junto con los expertos en Endocarditis Bacteriana (EB) nacionales e internacionales, determinaron que la profilaxis antibiótica para procedimientos dentales, es razonable solo en aquellos pacientes con afecciones cardíacas, relacionadas con un riesgo muy alto para presentar consecuencias adversas debido a la EB, como lo son los pacientes que presentan SM.

Todos los procedimientos dentales que incluyan la manipulación de tejido gingival, de la zona periapical de los dientes o la perforación de la mucosa bucal, requiere de profilaxis antibiótica. No es necesaria para procedimientos como inyecciones de anestesia de rutina, en tejidos no infectados, toma de radiografías dentales, colocación de prótesis, colocación o ajuste de aparatos de ortodoncia (excepto colocación de bandas), pérdida de los dientes temporales y sangrado por daño en los labios y/o mucosa bucal.

**Regímenes de profilaxis antibiótica
para los procedimientos dentales**

Situación	Agente	Régimen – Única dosis 30-60 minutos antes del procedimiento	
		Adultos	Niños
Oral	Amoxicilina	2 g	50 mg/kg
Pacientes con intolerancia a los medicamentos por vía oral	Ampicilina O	2 g por vía IM o IV*	50 mg/kg por vía IM o IV
	Cefazolina o ceftriaxona	1 g por vía IM o IV	50 mg/kg por vía IM o IV
Pacientes alérgicos a la penicilina o a la ampicilina - Régimen oral	Cefalexina**†	2 g	50 mg/kg
	O		
	Clindamicina	600 mg	20 mg/kg
	O		
Pacientes alérgicos a la penicilina o a la ampicilina con intolerancia a los medicamentos por vía oral	Azitromicina o claritromicina	500 mg	15 mg/kg
	Cefazolina o ceftriaxona†	1 g por vía IM o IV	50 mg/kg por vía IM o IV
	O Clindamicina	600 mg por vía IM o IV	20 mg/kg por vía IM o IV

*IM = intramuscular; IV = intravenosa

**U otras cefalosporinas orales de primera o segunda generación en dosis equivalentes para adultos o pediátricas.

†Las cefalosporinas no deben usarse en pacientes con antecedentes de anafilaxis, angioedema o urticaria debido al uso de penicilina o ampicilina.

TARJETA DE PROFILAXIA. ⁷⁴

El manejo de la enfermedad periodontal en pacientes con SM, se centra en el control de la infección y de la placa bacteriana, por medio de métodos químicos, tales como el uso de antisépticos (clorhexidina 2%) y de antibióticos y también métodos mecánicos tales como retiro de sarro y curetajes cerrados de los dientes afectados. La cirugía periodontal se aconseja a veces para mejorar la limpieza de ciertas zonas, e incluso el retiro de los dientes más seriamente afectados.

Estudios recientes, muestran que los resultados de tratamientos periodontales quirúrgicos y no quirúrgicos, se relacionan con el control de la placa bacteriana, que puede mantener el paciente o el dentista. ^{75, 76} Como tratamiento de mantenimiento se aconseja reforzar la técnica de cepillado, limpiezas regulares y

el examen oral riguroso para controlar y mantener el estado periodontal sano y estable del tejido.⁷⁷

Es recomendable establecer un diagnóstico diferencial de la enfermedad periodontal, debido a las condiciones sistémicas,⁷⁶ porque los factores individuales pueden producir ciertas manifestaciones clínicas. Debe considerarse que la respuesta al tratamiento no siempre es lo esperado y que la progresión de la enfermedad periodontal es a veces inevitable a pesar del tratamiento adecuado.

78

Los pacientes con SM, deberán ser tratados con las siguientes consideraciones:

1. Evitar recostarlos completamente en el sillón dental para disminuir la sensación de falta de aire.
2. En caso de ser necesario el uso del dique de hule, se la deben hacer pequeñas perforaciones en la parte superior para permitir el paso del aire.
3. Se recomienda que las citas sean lo más cortas posible porque presentan síndrome de disfunción témporo-mandibular.
4. Cuando el tratamiento dental consista en un número considerable de citas, deberá pensarse en la posibilidad de sedación para que en una sola intervención se realicen los procedimientos dentales que impliquen infección, reduciendo así el manejo de antibióticos.

Dado que los pacientes con SM son propensos a padecer periodontitis, suelen perder tempranamente sus dientes, teniendo la necesidad de rehabilitarse protésicamente. En pacientes totalmente edéntulos es muy difícil colocar una prótesis total debido a la forma y profundidad del paladar; siendo la mejor opción de tratamiento la sobredentadura con implantes.

La cirugía para la colocación de implantes debe ser constantemente monitoreada con el fin de evitar infecciones sistémicas.

Debido al riesgo de endocarditis, las personas con SM deben procurar mantener sus dientes tan sanos como les sea posible para reducir al mínimo el trabajo dental.

A menos que los problemas dentales u ortodóncicos afecten la capacidad del individuo de hablar o de comer, no deben ser considerados una prioridad para alguien con compromiso sistémico.

8. CONCLUSIONES

El progreso en el último siglo ha llevado a una mejor comprensión de la causa, la patofisiología y el tratamiento del síndrome de Marfan.

Gracias a que el tratamiento ha avanzado continuamente, la vida para los pacientes con este desorden ha mejorado en cantidad y calidad.

A pesar del descubrimiento de las mutaciones causales (gen FBN1), el diagnóstico de síndrome de Marfan es problemático debido a la extrema variabilidad en su presentación clínica, ausencia de características patognomónicas y alteraciones fenotípicas comunes con otros trastornos hereditarios del tejido conectivo.

Las personas que padecen el SM son más de las que se puede imaginar, pues un gran porcentaje de la población lo padece y gran parte de éstos necesitan tratamiento odontológico.

Una vez realizada la historia clínica odontológica del paciente y teniendo la sospecha de que es un Marfan, su tratamiento tiene una especial atención; en primer lugar, canalizarlo al especialista para que sea tratado de este desorden hasta el momento ignorado por él mismo. Cuando el paciente ya tiene conocimiento de su padecimiento, solo se le da el tratamiento adecuado con la confianza de que su problema genético ya esta siendo tratado.

Resulta de suma importancia el hecho de no pasar por alto cuando se detectan algunos signos del Síndrome de Marfan, ya que de no tomarlos en cuenta y no aplicar el tratamiento adecuado, el Cirujano Dentista estaría ocasionando una serie de graves problemas al paciente que afectarían seriamente su salud.

La principal causa de mortalidad es la disección de aorta, con buena supervivencia de estos individuos con la cirugía profiláctica, por lo que en el consultorio dental se debe llevar un riguroso control del medicamento que el paciente está tomando. El tratamiento con beta-bloqueadores retrasa la dilatación aórtica por lo que deben utilizarse desde le diagnóstico y tras la cirugía de la aorta, incluidos niños con este síndrome y mujeres embarazadas.

La nosología de Gante sigue siendo el modo eficaz de diagnosticar o de excluir el síndrome de Marfan. Ciertas características clínicas de un paciente con SM, pueden identificarse relativamente fácil en el Consultorio Dental, como la presencia de aracnodactilia y escoliosis, además de la relación alterada estatura-edad, permitiendo la sospecha de un paciente que aún no ha sido diagnosticado con SM.

A pesar de la morbilidad y mortalidad asociadas al síndrome de Marfan, el manejo médico y quirúrgico apropiados pueden mejorar y ampliar las vidas de muchos pacientes, y el avance de la investigación mantiene la promesa de otras mejoras en el futuro.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Paepe A., Deveraux R. B., Dietz H.C., Hnnekam R.C.M., Pyeritz R.E. ***Revised diagnostic criteria for the Marfan Syndrome.*** Am J. Med Genet 1996; 62: 417-426.
2. Firkin, B.G.; Whitworth, J.A. ***Dictionary of Medical Eponyms***, 2º ed., New York-London, The Parthenon Pub. <http://www.historiadelamedicina.org/Marfan.html>
3. Peters KF, Kong F, Horne R, Francomano CA, Biesecker BB. ***Living with Marfan síndrome I. Peceptions of the condition.*** Cint Genet 2001; 60:273-282.
4. Mc Kusick, V.A ***Hereditary disorders of connective tissues.*** 2da edition. The mosby company. 1960.
5. ***National Marfan Foundation. Cardiac Concerns.*** November 1997.
6. Peters KF, Horne R, Kong F, Francomano CA, Biesecker BB. ***Living with Marfan síndrome II. Peceptions of the condition.*** Cint Genet 2001; 60:283-292.
7. Pyeritz R. E., Gasner Cheryll. ***The Marfan Syndrome.*** 1999, p.16.
8. Robinson PN, Godfrey M. ***The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies.*** J Med Genet 200;379-25.
9. Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L, ***Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan síndrome.*** N Eng J Med 1990;323:935-939.
10. Dietz HC, Cutting GR, Masslen CL, et al. ***Marfan síndrome caused by recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene.*** Nature 1991;352:337-339.

11. Mc Kusick VA: Mendelian ***Inheritance in man***. 12th ed the John Hopkins University Press, Baltimore. 1998.
12. Arrieta García R. Síndrome de Marfan. ***Diagnostico clínico aplicando los criterios de Gent. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez***. Tesis de terminación de residencia en Genética Médica. Junio de 1999.
13. Gelehrter D. Thomas, Collins S. Francis. ***Principles of Medical Genetics***. 1997, p.347.
14. Rüttimann B, Steinmann B. ***Marfan syndrome: centennial event 18996-1996, 4th International symposium on the Marfan syndrome***. Davos, Switzerland. Eur J Pediatr 1996;155:725-26.
15. The 16th Annual Conference Report. ***National Marfan Foundation***. July 2000, p.19.
16. Gelehrter D. Thomas, Collins S. Francis. ***Principles of Medical Genetics***. 1997, p.29.
17. Magenis RE, Maslen CL, Smith L, Allen L, Sakai LY: ***Localization of the fibrillin (FBN) gene to Chromosome 15, band q21.1***. *Genomics* 1991, 11:346-351.
18. Finn Geneser. ***Histología***. Ed. Médica-Panamericana, 3ra. Edición. Buenos Aires, 2001, p.197-224.
19. L.C. Junqueira, José Carneiro. ***Histología Básica***. 4ta. ed. España: Editorial Massan, 1996. Pp. 77-83.
20. R. Fuentes, S. de Lara. ***Corpus. Anatomía humana general***. 1ra. ed. México DF: Editorial Trillas, 1997. Vol. I.
21. M. Latarjet, A. Ruíz Liard. ***Anatomía Humana***. 3ra. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1995. Vol. II. Pp. 1004-1034.

22. McKusick VA: ***The defect in Marfan syndrome.*** Nature 1991, 352:279-281.
23. Cohen P, Schneiderman P. ***Clinical manifestations of the Marfan's Syndrome.*** Inter J Dermatol 1989; 28(5):291-9.
24. Robinson PN, Booms P, Katzke S y col: ***Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies.*** Human Mutation 2002; 20: 153-161.
25. Gray JR, Bridges AB, West RR et al: ***Life expectancy in British Marfan syndrome populations.*** Clin Genet 1998; 54: 124–128.
26. Dietz HC, Pyeritz RE. ***Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders.*** Hum Mol Genet 1995;4:1799–809.
27. Adams J, Trent R. ***Aortic complications of Marfan's syndrome.*** Lancet 1998; 352:1722-3.
28. Joseph KN, Kane HA, Milner RS, Steg NL, Williamson MB, Jr., Bowen JR. ***Orthopedic aspects of the Marfan phenotype.*** Clin Orthop Relat Res 1992;251-261.
29. McKusick VA. ***The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome.*** Circulation 1955;11:321. [PubMed: 14352380]
30. Sisk HE, Zahka KG, Pyeritz RE. ***The Marfan syndrome in early childhood: analysis of 15 patients diagnosed at less than 4 years of age.*** Am J Cardiol 1983;52:353–58. [PubMed: 6869287]
31. Silverman DI, Gray J, Roman MJ, Bridges A, Burton K, Boxer M, et al. ***Family history of severe cardiovascular disease in Marfan syndrome is associated with increased aortic diameter and decreased survival.*** J Am Coll Cardiol 1995;26:1062-1067.
32. Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, et al. ***Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience.*** Ann Thorac Surg 2002;73:438–43. [PubMed: 11845856]

33. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, et al. ***Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome.*** N Engl J Med 1999;340:1307–13. [PubMed: 10219065]
34. Judge DP and Dietz HC. ***Marfan's syndrome.*** Lancet 2005;366:1965-1976.
35. ***Clinical course of ocular complications of arachnodactyly.*** Arch Ophthalmol 40:558-569, 1948.
36. Maumenee IH. ***The eye in the Marfan syndrome.*** Trans Am Ophthalmol Soc 1981;79:684–733. [PubMed: 7043871]
37. Williams E: ***Rare cases, with practical remarks.*** Trans Am Ophthalmol Soc 2:291-301, 1873-1879.
38. Pyeritz RE, Fishman EK, Bernhardt BA, Siegelman SS. ***Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome.*** Am J Hum Genet 1988;43:726–32. [PubMed: 3189335]
39. Villeirs GM, Van Tongerloo AJ, Verstraete KL, Kunnen MF, De Paepe AM. ***Widening of the spinal canal and dural ectasia in Marfan's syndrome: assessment*** by CT. Neuroradiology 1999;41:850–54. [PubMed: 10602862]
40. Fattori R, Nienaber CA, Descovich B, et al. ***Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome.*** Lancet 1999;354:910–13. [PubMed: 10489951]
41. Streeten EA, Murphy EA, Pyeritz RE. ***Pulmonary function in the Marfan syndrome.*** Chest 1987;91:408-412.
42. Wood JR, Bellamy D, Child AH, Citron KM. ***Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome.*** Thorax 1984;39:780–84. [PubMed: 6495247]

43. Streeten EA, Murphy EA, Pyeritz RE. ***Pulmonary function in the Marfan syndrome.*** Chest 1987;91:408–12. [PubMed: 3816319]
44. Cohen PR, Schneiderman P. ***Clinical manifestations of the Marfan syndrome.*** Int J Dermatol 1989;28:291–99. [PubMed: 2666320]
45. Wilton JMA, Griffiths GS, Curtis MA, Maiden MFJ, Gillett IR, Wilson DT, et al. ***Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases.*** J Clin Periodontol 1988;15:339-46.
46. Straub AM, Grahame R, Scully C, Tonetti MS. ***Severe periodontitis in Marfan's Syndrome: A Case Report.*** J Periodontol 2002;73:823-6.
47. Carlos Pineda Villaseñor. ***Síndrome de Marfan.*** Archivos de Cardiología de México. Vol. 74, Supl. 2, 60 Aniversario/Abril-Junio 2004:S482-S484 MG.
48. Bruno L, Tredici S, Mangiavacchi, Colombo V, Mazzotta G, Sirtori C. ***Cardiac, skeletal, and ocular abnormalities in patients with Marfan's Syndrome and in their relatives.*** Br Heart J 1984; 51:220-30.
49. Eaton L, Meiner S. ***Marfan' syndrome: Identification and management.*** Medsurg Nursing 1999; 8(2): 113-8.
50. Gambirazio K. Aracnodactilia. ***Tesis de Bachiller en Medicina.*** UPCH. 1987.
51. Braverman AC. ***Exercise and the Marfan syndrome.*** Med Sci Sports Exerc 1998;30:S387-S395.
52. Halpern BL, Char F, Murdoch JL, Horton WB, McKusick VA. ***A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment.*** Johns Hopkins Med J 1971;129:123-129.
53. Salim M, Albert B, Ward J, Pyeritz R. ***Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root of dilatation in the Marfan Syndrome.*** Am J Cardiol 1994; 74: 629-33.

54. Devereux R, Roman M. ***Aortic disease in Marfan's syndrome.*** N Engl J Med 1999; 340(17): 1358-9.
55. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. ***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.
56. Salim MA, Alpert BS, Ward JC, Pyeritz RE. ***Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in the Marfan syndrome.*** Am J Cardiol 1994;74:629-633.
57. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Ehlers KH, O'Loughlin JE, et al. ***Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome.*** Am J Cardiol 1999;83:1364-1368.
58. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. ***Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome.*** Science 2006;312:117-121.
59. Travis J. Medicine. ***Old drug, new hope for Marfan syndrome.*** Science 2006;312:36-37.
60. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, et al. ***Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size.*** Ann Thorac Surg 2002;73:17-27.
61. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'gara PT, Evangelista A, et al. ***Aortic diameter $\geq$ 5.5cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD).*** Circulation 2007;116:1120-1127.
62. Kim SY, Martin N, Hsia EC, Pyeritz RE, Albert DA. ***Management of aortic disease in Marfan Syndrome: a decision analysis.*** Arch Intern Med 2005;165:749-755.
63. Nienaber CA and Eagle KA. ***Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management: Part I: from etiology to diagnostic strategies.*** Circulation 2003;108:628-635.
64. David TE and Feindel CM. ***An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta.*** J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:617-621.
65. Sarsam MA and Yacoub M. ***Remodeling of the aortic valve anulus.*** J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:435-438.

66. Birks EJ, Webb C, Child A, Radley-Smith R, Yacoub MH. **Early and long-term results of a valve-sparing operation for Marfan syndrome.** Circulation 1999;100:II29-II35.
67. de Oliveira NC, David TE, Ivanov J, Armstrong S, Eriksson MJ, Rakowski H, et al. **Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome.** J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:789-796.
68. Miller DC. **Valve-sparing aortic root replacement in patients with the Marfan syndrome.** J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:773-778.
69. van Karnebeek CD, Naeff MS, Mulder BJ, Hennekam RC, Offringa M. **Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome.** Arch Dis Child 2001;84:129-137.
70. Geva T, Hegesh J, Frand M. **The clinical course and echocardiographic features of Marfan's syndrome in childhood.** Am J Dis Child 1987;141:1179-1182.
71. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, Edouard T, Dulac Y, Acar P, et al. **Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome.** Am J Cardiol 2007;99:406-409.
72. Cattaneo SM, Bethea BT, Alejo DE, Spevak PJ, Clauss SB, Dietz HC, et al. **Surgery for aortic root aneurysm in children: a 21-year experience in 50 patients.** Ann Thorac Surg 2004;77:168-176.
73. Lind J and Wallenburg HC. **The Marfan syndrome and pregnancy: a retrospective study in a Dutch population.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;98:28-35.
74. www.americanheartassociation.com
75. Emingil G, Atilla G, Sorsa T, Savolainen P, Baylas H. **Effectiveness of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid laminin-5 gamma2 chain levels in chronic periodontitis.** J Periodontol 2004;75:1387-96.
76. Sollecito TP, Sullivan KE, Pinto A, Stewart J, Korostoff J. **Condiciones sistémicas asociadas con periodontitis en la infancia y la adolescencia. Una revisión de las posibilidades diagnósticas.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005;10:142-50.
77. Zaldivar-Chiapa RM, Arce-Mendoza AY, De La Rosa-Ramírez M, Caffesse RG, Solis-Soto JM. **Evaluation of surgical and non-surgical**

periodontal therapies, and immunological status, of young patients. J Periodontol 2005;76:1061-5.

78. Diz P, Ocampo A, Fernández J. **Alteraciones cuantitativas y funcionales de los neutrófilos.** Med Oral 2002;7:206-21.

Fig. 1. www.artcyclopedia.com/artist/wauters_emile.html

Fig. 2 www.symmation.com/gallery/images/collagen.jpg

Fig. 3 <http://mural.uv.es/paubix/proteinas.htm>

Fig. 4 www.reshealth.org/images/greystonesm_0061.gif

Fig. 5 www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/encyesp_imagepages1056.

Fig. 6 www.texasheart.org/HIC/Anatomy_Esp/valve_sp.cfm

Fig. 7 The National Marfan Foundation heart and blood vessels.mht

Fig. 8 www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_presentations/100150_1.htm

Fig. 9 www.estrucplan.com.ar/ProduccionesEntrega.asp?identrega=677

Fig. 10 The National Marfan Foundation the skeleton.mht

Fig. 11 www.estrucplan.com.ar/ProduccionesEntrega.asp?identrega

Fig. 12 The National Marfan Foundation heart and blood vessels.mht

Fig. 13 www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/encyesp_imagepages18072.htm

Fig. 14 The National Marfan Foundation heart and blood vessels.mht

Fig. 15 The National Marfan Foundation heart and blood vessels.mht

Fig. 16 The National Marfan Foundation the eye.mht

Fig. 17 Maumenee IH. ***The eye in the Marfan syndrome***. Trans Am Ophthalmol Soc 1981;79:684–733. [PubMed: 7043871]

Fig. 18 The National Marfan Foundation the nervous system.mht

Fig. 19 www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_presentations100150_2.htm

Fig. 20 www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/8949.htm

Fig. 21 www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/17075.htm

Fig. 22 www.geocities.com/ortousta3/rvou1_marfan.pdf -

Fig. 23 www.geocities.com/ortousta3/rvou1_marfan.pdf -

Fig. 24 Antje M. Straub ***Severe Periodontitis in Marfan's Syndrome: a case report***. J. Periodontol. July 2002.

Fig. 25 www.medinet.net.mx/amimrevistavol14_num2/images/utildad_diagnostica_fig10.jpg

Fig. 26 sisbib.unmsm.edu.pe/Bvrevistas/analesv62_n1/images/fig4_marfan.jpg

Fig. 27 www.estrucplan.com.ar/Producciones/Entrega.asp?identrega=677

Fig. 28 www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_presentations/100150_3.htm