



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

“DR. IGNACIO CHÁVEZ”

**“CONCORDANCIA ENTRE LOS CRITERIOS DE  
GHENT DE 1996 Y 2010 PARA EL DIAGNÓSTICO DE  
SÍNDROME DE MARFAN”**

**TESIS**

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

PRESENTA:

**DR. OMAR ELOY MUÑOZ MONROY**

ASESORES:

DRA. LAURA ALINE MARTÍNEZ MARTÍNEZ

DR. LUIS MANUEL AMEZCUA-GUERRA

DR. MANUEL MARTÍNEZ-LAVÍN

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2011





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.

# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

## **INSTITUCIONES:**

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”

## **ASESORES:**

DRA. LAURA ALINE MARTÍNEZ MARTÍNEZ

DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA

DR. MANUEL MARTÍNEZ-LAVIN LASCURAIN

## **TÍTULO:**

**“CONCORDANCIA ENTRE LOS CRITERIOS DE  
GHENT DE 1996 Y 2010 PARA EL DIAGNÓSTICO  
DE SÍNDROME DE MARFAN”**

Dr. José Fernando Guadalajara Boo  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

---

Dr. Manuel Martínez-Lavín Lascurain  
Jefe del Departamento de Reumatología  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

---

Dra. Laura Aline Martínez Martínez  
Médico Adscrito al Servicio de Reumatología

---

## NOTAS DE AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIAS

Mi más sincero agradecimiento y reconocimiento por su colaboración, consejos, enseñanza, paciencia y amistad a los Drs. Manuel Martínez-Lavín, Luis Humberto Silveira Torre, Luis Manuel Amezcua Guerra, Angélica Vargas Guerrero y Aline Martínez Martínez, sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible. GRACIAS.

A quienes fungieron como mis asesores (Dra. Laura Aline Martínez Martínez y Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra) y colaboradores mi más sincera muestra de respeto y gratitud, gracias por las opiniones y puntos de vista vertidos durante la revisión del presente trabajo.

Especial dedicación con todo mi cariño a la memoria de mi Madre que sé me acompaña en todo momento, gracias por haberme permitido ser lo que hasta ahora. Te quiero y te recuerdo siempre.

A mis amigos y compañeros residentes Karla Chiapas Gasca, Cecilia Ramírez Assad y Cándido Flores Lorenzo, gracias por vivir a la par esta inolvidable experiencia que es la formación en Reumatología, por su ejemplo y actitud esforzándose a diario por ser mejores y brindar lo mejor de sí. Desde luego a Usted, usted (Paty, nuestra secretaria de Reumatología) por su gran apoyo.

Especial agradecimiento al Instituto Nacional de Cardiología y a la Dirección del Hospital Central Militar (Gral. Bgda. Roberto Octavio Torres Romero y Gral. Bgda. David Huerta Hernández) por su valioso apoyo para poder asistir a las actividades de la residencia y por la oportunidad de revisar y aprender de los pacientes que se atienden en esas Instituciones

A Dios nuestro Señor, a mi Padre, a mi hermano y a tí Marce mi vida, gracias por su apoyo incondicional en los momentos más difíciles.

“UN PAÍS QUE NO INVIERTE EN CIENCIA, SIEMPRE SERÁ UN PAÍS POBRE”

## ÍNDICE

SUBPORTADA.....	I
FIRMAS DE DIRECTORES DE TESIS.....	II
NOTAS DE AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIAS.....	III.
INDICE.....	IV
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VI
<b>I. <u>TÍTULO</u>.....</b>	<b>1</b>
<b>II. <u>RESUMEN</u>.....</b>	<b>3</b>
<b>III. <u>MARCO TEÓRICO</u>.....</b>	<b>4</b>
A. INTRODUCCION.....	4
B. EPIDEMIOLOGIA.....	4
C. GENÉTICA Y FISIOPATOLOGÍA DE SINDROME DE MARFAN.....	5
D. PRINCIPALES MANIFESTACIONES.....	13
1) Manifestaciones cardiovasculares.....	13
2) Manifestaciones oculares.....	16
3) Manifestaciones del sistema músculo-esquelético.....	17
4) Manifestaciones del sistema respiratorio.....	18
5) Manifestaciones del sistema nervioso central.....	19
E. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	19
F. ESTADO ACTUAL DE LA NOSOLOGÍA DE GHENT 2010.....	26
G. EVALUACIÓN CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO.....	28
1) Evaluación cardiovascular .....	28
2) Evaluación oftalmológica.....	31
3) Evaluación músculo-esquelética.....	31

4) Evaluación de la ectasia dural.....	33
H. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	33
1) Condiciones con hallazgos cardiovasculares.....	34
2) Condiciones con ectopia lentis.....	38
3) Condiciones con hallazgos sistémicos.....	40
I. MANEJO Y TRATAMIENTO.....	40
IV. <b><u>JUSTIFICACIÓN...</u></b> .....	44
V. <b><u>OBJETIVOS</u></b> .....	45
VI. <b><u>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</u></b> .....	46
VII. <b><u>HIPÓTESIS</u></b> .....	47
VIII. <b><u>METODOLOGÍA</u></b> .....	48
A. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	48
B. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	48
C. TAMAÑO MUESTRAL.....	49
D. VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES.....	49
E. TÉCNICAS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS.....	50
F. MÉTODOS.....	50
IX. <b><u>RESULTADOS...</u></b> .....	53
X. <b><u>DISCUSIÓN</u></b> .....	58
XI. <b><u>CONCLUSIONES</u></b> .....	63
XII. <b><u>TABLAS Y FIGURAS</u></b> .....	65
Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes.....	65
Tabla 2. Distribución general para los criterios de 1996 y 2010.....	68
Tabla 3. Distribución de los criterios en población adulta.....	69

Tabla 4. Distribución de los criterios en población infantil.....	70
Figura 1. Distribución general de pacientes.....	71
Figura 2. Gráfica comparativa de criterios 1996 y 2010.....	72
Figura 3. Condiciones de diagnóstico de acuerdo a los criterios 2010.....	73
Figura 4. Diagnóstico diferencial.....	74
XIII. <b><u>ANEXOS</u></b> .....	75
Formato de recolección de datos.....	75
XIV. <b><u>BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	82



## ABREVIATURAS

Centímetros, unidad de medida.....	cm
Facsformante de crecimiento beta.....	TGF- $\beta$
Fenotipo miopía, prolapso valvular mitral, dilatación aórtica limítrofe y no progresiva.....	MASS
Fenotipo de síndrome de prolapso valvular mitral.....	MVPS
Forma vascular del síndrome de Ehlers-Danlos.....	vEDS
Gen de la fibrilina-1.....	FBN1
Homocistinuria.....	H
Imagen de resonancia magnética.....	IRM
Metaloproteinasas.....	MMP
Milímetros, unidad de medida.....	mm
Síndrome de ectopia lentis.....	ELS
Síndrome de Loews-Dietz.....	LDS
Síndrome de Marfan.....	SM
Síndrome de Sphrintzen-Goldberg.....	SGS
Tomografía computada.....	TC

I. **TÍTULO.**

Concordancia entre los criterios de Ghent de 1996 y 2010 para el diagnóstico de síndrome de Marfan

## **II. RESUMEN.**

Antecedentes: El síndrome de Marfan (SM) es una de las enfermedades hereditarias del tejido conectivo con manifestaciones en varios aparatos o sistemas incluidos el sistema cardiovascular y con un fenotipo músculo-esquelético característico. Esta enfermedad es ocasionada por mutaciones en el gen de la fibrilina 1.<sup>1,2,3,4</sup> El diagnóstico se realiza de acuerdo a los criterios de Ghent que tienen una sensibilidad y especificidad superiores al 90%<sup>3,4,5,6</sup> Sin embargo, en los pacientes pediátricos el diagnóstico del síndrome de Marfan es un reto ya que los sujetos se encuentran aún en desarrollo. Recientemente, en 2010, se publicaron los criterios de Ghent revisados que toman en cuenta las principales manifestaciones con el fin de sustentar de manera oportuna el diagnóstico en pacientes con alto riesgo de progresión cardiovascular.<sup>2,25</sup>

Objetivo: Establecer la concordancia entre los criterios de síndrome de Marfan revisados de Ghent de 2010 en una cohorte de pacientes con SM diagnosticados de acuerdo a los criterios de Ghent 1996 en un centro de referencia nacional.

Diseño del estudio: Cohorte ambilectiva.

Metodología: Se incluyeron los registros completos de pacientes evaluados con los criterios de Ghent de 1996 en el Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez desde 1989 de manera sistemática. Los criterios de 2010 se aplicaron a esos registros de manera retrospectiva y desde mayo del 2010 se aplicaron a los nuevos pacientes que acudían a nuestro Departamento, utilizando tanto los criterios de 1996 como los de 2010. El desenlace

principal fue el diagnóstico o no de síndrome de Marfan con cada uno de los criterios. Se estimó la concordancia de ambos criterios con el índice de kappa y se consideró una significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$ .

Resultados: Se revisaron 172 registros desde 1989 hasta julio de 2011, de los cuales 22 no tenían registros completos por lo que se excluyeron. Del total de 150 pacientes, 36 fueron menores de 20 años (edad promedio  $14.5 \pm 3.7$  años, 55.6% mujeres) y 144 tenían 20 años o más (edad promedio  $34.8 \pm 10.6$ , 47.4% mujeres). El índice de kappa considerando a todos los pacientes fue de 0.773 ( $p < 0.0001$ ), considerando a los pacientes adultos de 0.715 ( $p < 0.0001$ ) y considerando a los pacientes menores de 20 años de 0.941 ( $p < 0.0001$ ).

Conclusiones: Existe una buena correlación de los criterios de 1996 y 2010 para el diagnóstico de SM, esta correlación es muy buena si se considera el subgrupo de los pacientes menores de 20 años. Estos resultados sugieren adecuada aplicabilidad de los criterios revisados de 2010 para el diagnóstico de SM en población mexicana, ya sea en adultos o en pacientes menores de 20 años.

### **III. MARCO TEÓRICO.**

#### **A. INTRODUCCIÓN**

El síndrome de Marfan (SM) <sup>1,2,3,4</sup> es un trastorno del tejido conectivo causado principalmente por mutaciones heterocigotas en el gen que codifica la fibrilina-1. Esta condición fue descrita inicialmente en 1896 por el pediatra francés Antoine Bernard-Jane Marfan. Desde entonces, diferentes anomalías esqueléticas, oculares, cardiovasculares, pulmonares, cutáneas y neurológicas se han añadido a la descripción de esta enfermedad que hoy conocemos como síndrome de Marfan. El diagnóstico de SM ha ido cambiando debido a que los hallazgos son dependientes de la edad, otros son vistos frecuentemente en la población general, se ha observado comúnmente variabilidad fenotípica, y finalmente, se ha considerado que puede haber superposición con otros trastornos del tejido conectivo.<sup>3,5</sup> Debido a que el SM se asocia a una muerte prematura en pacientes no tratados, el realizar un diagnóstico temprano y correcto es de gran importancia.<sup>6,7</sup>

El SM es una enfermedad autosómica dominante del tejido conectivo, involucra muchos sistemas (esquelético, ocular, cardiovascular, pulmonar, piel y tegumentos y el saco dural) pero las principales manifestaciones son esqueléticas, oculares y cardiovasculares.<sup>2,3</sup> En 1955, Victor McKusick fue el primero en establecer una clasificación de los trastornos del tejido conectivo. En 1986, un grupo de expertos internacionales estableció criterios para distinguir SM clásico de otros trastornos relacionados, estos criterios fueron referidos como “nosología de Berlín”. De

acuerdo a esta nosología, los pacientes eran diagnosticados con base en el involucro del sistema músculo-esquelético y otros dos sistemas con al menos un criterio mayor (ectopia lentis, dilatación/disección aórtica o ectasia dural).<sup>4</sup> Los pacientes con antecedentes de la enfermedad en familiares de primer grado requerían tener involucro de al menos otros dos sistemas y preferentemente un criterio mayor.<sup>7,8</sup>

Los criterios fueron revisados después de la identificación de *FBN1* (codifica fibrilina-1) como gen causal de SM, constituyendo la “nosología de Ghent”, se reconoció que los criterios de Berlín permitían un diagnóstico falso de SM en individuos con una historia familiar positiva de SM y que tenían hallazgos inespecíficos del tejido conectivo sin ser portadores de la mutación típica familiar. Los nuevos criterios fueron postulados en 1996 (nosología de Ghent), estos criterios fueron más estrictos que los criterios de Berlín mitigando el sobrediagnóstico de SM y brindando mejores guías para el diagnóstico diferencial de SM. Se valoraron también las consecuencias del subdiagnóstico incluyendo la restricción en el acceso a los servicios de salud, situaciones financieras asociadas al cuidado médico, ansiedad o depresión situacional, decisiones maritales o reproductivas no fundamentadas, pérdida de los beneficios de la salud o estigmatización psicosocial asociada con la restricción en el ejercicio, particularmente importante durante la infancia y se estableció la importancia de evitar el diagnóstico de SM cuando las observaciones clínicas o moleculares podrían revelar diagnósticos alternativos que requieren de una valoración especializada y protocolos de manejo.<sup>1,2,10,11</sup>

A pesar del descubrimiento de las mutaciones causales (gen *FBN1*), el diagnóstico de 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. Para facilitar su reconocimiento clínico y proveer las bases para su diagnóstico diferencial con otras enfermedades del tejido conectivo, se ha desarrollado un grupo de criterios diagnósticos recientemente revisados en 2010.<sup>5,6,12</sup> Los criterios mayores de diagnóstico son la ectopia lentis (característico del involucro ocular), dilatación y/o disección de la aorta ascendente (la principal y manifestación cardiovascular más peligrosa), la ectasia dural (guía diagnóstica de mucho valor), una combinación de manifestaciones musculoesqueléticas y la historia familiar o el análisis molecular, permitiendo establecer diagnósticos diferenciales con condiciones superpuestas como el fenotipo MASS (miopía, prolapso valvular mitral, dilatación aórtica limítrofe y no progresiva, hallazgos esqueléticos y estrías) y el síndrome de prolapso valvular mitral (MVPS).<sup>6,13</sup>

## B. EPIDEMIOLOGÍA

El SM es una de las enfermedades letales más comunes de la genética mendeliana. La incidencia real es difícil de determinar debido a que algunas manifestaciones llegan a ser más evidentes con la edad y algunas son comúnmente observadas en la población general.<sup>1,2,14</sup> Además, han ocurrido algunos cambios en los criterios diagnósticos que han resultado en que condiciones anteriormente clasificadas como síndrome de Marfan, ahora son bien reconocidas como entidades diferentes (homocisteinuria, síndrome de Loeys-

Dietz, etc.). El rango de prevalencia estimado del SM es de 1 en 5,000 a 1 en 10,000 nacidos vivos, afectando a cada género por igual.<sup>15,16</sup> Aproximadamente 75% de los pacientes con el fenotipo de SM clásico tienen antecedentes familiares de la enfermedad. El restante 25% tienen mutaciones *de novo*.<sup>2,3,17</sup>

### C. GENÉTICA Y FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE MARFAN

El SM es una enfermedad autosómica dominante con una alta penetrancia y una marcada heterogeneidad fenotípica. La mayoría de los casos son ocasionados por una mutación en el gen de la fibrilina-1 (*FBN1*) en el cromosoma 15 (15q21.1).<sup>3,4</sup> La fibrilina-1 es una glucoproteína de la matriz celular distribuida en tejidos elásticos y no elásticos. Los monómeros de fibrilina-1 forman complejos extracelulares (macroagregados, microfibrillas) que forman parte de las fibras elásticas. Se han descrito a la fecha más de 1,000 mutaciones en la secuencia del gen *FBN1*, las mutaciones en los exones 24-32 tienden a predecir el fenotipo más grave, más aún, las mutaciones que causan el SM neonatal (forma más grave de la enfermedad) se han localizado en esta región. La mayoría de las mutaciones son por eliminación que alteran un aminoácido de 2,871 que constituyen la proteína, afectando residuos de cisteína o aminoácidos que participan en la unión al calcio, usualmente en el dominio del factor similar al factor de crecimiento epidérmico (EGF), llamado así por su secuencia homóloga al EGF. Se han descrito varios efectos a nivel proteico incluyendo alteraciones en la estructura secundaria, disminución en la secreción y aumento en la susceptibilidad a proteasa.<sup>2,3,7,18</sup>



Las mutaciones del gen *FBN1* pueden ser detectadas en 90-95% de los pacientes que cumplen criterios clínicos para el diagnóstico de SM (nosología de Ghent 1996).<sup>4,19</sup> El uso de los estudios genéticos con propósitos de diagnóstico tiene importantes limitaciones, primero, más del 90% de las mutaciones descritas a la fecha son únicas, esto es, la mayoría de las mutaciones no se encuentran repetidas en pacientes no relacionados genéticamente. La ausencia de mutaciones conocidas en un paciente en quien se sospecha SM no excluye la posibilidad del diagnóstico, el paciente puede ser portador de una mutación no conocida. La secuencia completa de las regiones codificantes del gen *FBN1* debe considerarse como una prueba deseable, sin embargo, su costo es alto. Además, aunque esta técnica puede identificar mutaciones de *FBN1* en una proporción alta de pacientes con el fenotipo de SM (alta sensibilidad), las mutaciones en regiones no codificantes (reguladoras) no pueden ser detectadas con las técnicas disponibles.<sup>20,21</sup>

Debido a que no existe una correlación genotipo-fenotipo, la gravedad de la enfermedad no puede ser predicha a partir del tipo de mutación. Desde el punto de vista clínico, la identificación de una mutación tiene su principal aplicación en el paciente con sospecha de SM en quien no se reúnen los criterios clínicos suficientes en el examen clínico inicial, en pacientes con historia familiar de SM clásico en quien la mutación causal es conocida (diagnóstico presintomático) y en aquellos pacientes que tienen un fenotipo atípico en quienes se debe realizar diagnóstico diferencial (particularmente síndrome de Loeys-Dietz). Desafortunadamente, algunas mutaciones de *FBN1* están asociadas con otros

fenotipos, incluyendo síndrome MASS (válvula mitral, aorta, músculo-esquelético, piel), síndrome familiar de prolapso valvular mitral (MVPS) y síndrome familiar de ectopia lentis (ELS). Debido a los problemas técnicos asociados, al hecho de que la mutación *FBN1* no es específica para SM y a que la ausencia de una mutación conocida de este gen no excluye el diagnóstico de SM, el diagnóstico molecular es actualmente considerado un apéndice a la evaluación clínica.<sup>2,6,22</sup>

En 1991, Boileau *et al.* describieron a una familia francesa en donde sus miembros exhibían algunas de las manifestaciones músculo-esqueléticas y cardiovasculares observadas en el SM pero no tenían otras, como luxación del cristalino. Estos trastornos del tejido conectivo fueron heredados con un patrón autosómico dominante, pero no se encontraron mutaciones en el gen *FBN1*. El gen responsable de este síndrome similar a Marfan (referido por los investigadores como SM tipo II) fue encontrado en el cromosoma 3 (3p24.2-25). Más tarde, los mismos investigadores descubrieron que este nuevo gen conocido como *TGFBR2*, codificaba para la subunidad tipo II del receptor de membrana del factor transformante de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ). En esta familia hubo controversia respecto al diagnóstico de SM y de manera adicional ocurrió muerte y disección con dimensiones aórticas menores recordando la historia natural de pacientes afectados por el síndrome de Loeys-Dietz.<sup>23,24</sup>

El receptor TGF- $\beta$  es un heterodímero que involucra la unión entre las subunidades tipo I y II (codificadas por los genes *TGFBR1* y *TGFBR2* respectivamente). A la fecha, se han encontrado mutaciones del gen *TGFBR2* en pacientes con síndrome similar a Marfan, síndrome de Loeys-Dietz y pacientes con

aneurisma y disección aórtica familiar.<sup>5,25</sup> Aunque la mayoría de las mutaciones son mutaciones por eliminación que afectan a dominios intracelulares dependientes de cinasa y reducen la señalización al receptor en respuesta a TGF- $\beta$ , todos los pacientes muestran signos histológicos de sobreactividad de TGF- $\beta$ . Los mecanismos precisos de esta sobreactividad permanecen desconocidos. TGF- $\beta$  es una citocina que participa en la regulación de muchas funciones celulares (proliferación, diferenciación y apoptosis) y tiene un papel central en la homeostasis de la matriz extracelular. Una vez sintetizado el TGF- $\beta$  es secretado en el medio extracelular donde se almacena en un estado inactivo como parte de un largo complejo proteico. Este complejo proteico está formado por dímeros de TGF- $\beta$  en estado latente que son los encargados de la unión de las microfibrillas de la matriz extracelular que actúa como reservorio de moléculas inactivas de TGF- $\beta$ . Después de recibir ciertos estímulos fisiológicos (estímulos mecánicos, cambios en el pH, señales por otras citocinas), las proteasas derivadas de las moléculas de TGF- $\beta$  de la matriz extracelular, permiten la interacción con sus receptores, iniciando el proceso de transducción de la señal. Así, la fibrilina-1 (principal constituyente de las microfibrillas) ejerce control sobre la vía de señalización del TGF- $\beta$ . Las formas reducidas o mutadas de fibrilina-1 hacen que falle el secuestro de los largos complejos proteicos en la matriz extracelular con el consecuente exceso de actividad y señalización de TGF- $\beta$ .<sup>3,26,27</sup>

En pacientes con SM la capa media de la aorta muestra importantes alteraciones, incluyendo fragmentación, desorganización, pérdida de la lámina elástica y su reemplazo por un material basofílico constituido por

glucosaminoglicanos.<sup>28,29</sup> Aparentemente se desarrollan áreas con pocas células y apariencia lacunar. Estas lesiones se han definido como “necrosis cística medial” por Erdheim alrededor de 1920. Esta degeneración medial no es específica de SM y puede ser vista en todos los tipos de aneurismas aórticos torácicos.<sup>6,30</sup>

Estos hallazgos histológicos tempranos y la identificación del gen *FBN1* permiten las primeras teorías sobre la patogénesis del SM. Las hipótesis tempranas se han atribuido al papel estructural de la fibrilina-1. Las mutaciones en *FBN1* son asociadas a la causa estructural de la debilidad de la pared aórtica, explicando la dilatación progresiva de la raíz aórtica y los cambios histológicos. Se han propuesto dos mecanismos para explicar esta debilidad, el primero, sugiere moléculas anormales de fibrilina-1, sintetizadas bajo el control de alelos mutados, interfiriendo con la formación de polímeros de fibrilina que deberían estar presentes en todas las microfibrillas de la matriz extracelular; el segundo mecanismo, propone a la reducción global de fibrilina-1 como un factor determinante del fenotipo (haploinsuficiencia).<sup>1,14,31</sup> Con este último punto, ciertas manifestaciones de la enfermedad como luxación del cristalino, ectasia dural e hiperlaxitud articular son fácilmente explicables como consecuencia de la debilidad del tejido conectivo. Sin embargo, este modelo no puede explicar otras manifestaciones del síndrome como el crecimiento desproporcionado de los huesos largos o los cambios mixoides en la válvula mitral.<sup>32</sup>

Los modelos en ratones de SM han mostrado que la fibrilina-1 no es esencial en la elastogénesis. Se han demostrado papeles reguladores de la fibrilina-1 en el aumento de la señalización de TGF- $\beta$  en relación con el desarrollo de algunas

manifestaciones como el daño pulmonar alveolar y los cambios mixomatosos de la válvula mitral. De manera notable, el tratamiento con anticuerpos neutralizantes de la señalización TGF- $\beta$  en estos modelos previene o atenúa las manifestaciones. En un elegante modelo de SM en ratones, Habashi *et al.* demostraron que la señalización excesiva de TGF- $\beta$  tiene un papel causal en el desarrollo de aneurismas de la raíz aórtica, la administración de anticuerpos neutralizantes de TGF- $\beta$  tuvo impacto benéfico en el fenotipo, los ratones tratados mostraron reducción en la fragmentación de fibras elásticas y disminución en el crecimiento de la raíz aórtica comparado con el grupo placebo.<sup>33,34</sup>

Varias manifestaciones de SM son ahora consideradas resultado de la anomalía en la homeostasis general de la matriz extracelular, en donde las mutaciones o formas reducidas de la fibrilina-1 permiten el desarrollo de alteraciones mecánicas propias de los tejidos, aumento en la actividad y señalización de TGF- $\beta$  y pérdida de las interacciones matriz-célula. La homeostasis anormal resulta en remodelamiento vascular, caracterizado por elastosis exagerada como resultado de la sobreexpresión de metaloproteinasas en la matriz celular (MMP-2 y MMP-9) y aumento del contenido de hialuronato. En muestras de aortas dilatadas de pacientes con SM, Nagashima *et al.* encontraron que la apoptosis de las células del músculo liso vascular puede ser parte del proceso de remodelamiento que origina la necrosis cística medial, sin embargo, el papel exacto de la apoptosis es desconocido.<sup>30,35,36</sup>

## D. PRINCIPALES MANIFESTACIONES

### 1) Manifestaciones cardiovasculares

Las manifestaciones cardiovasculares de SM son la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con esta enfermedad. La manifestación cardiovascular más común es el prolapso de la válvula mitral, aunque la patología aórtica tiene un gran impacto en el pronóstico. Por ende, la complicación más temida de la enfermedad es la disección aórtica.<sup>32,33</sup>

La dilatación aórtica en el SM típicamente ocurre en los senos de Valsalva y ha sido reportada en 60-80% de los adultos con SM. La localización típica de la dilatación en la raíz aórtica (a diferencia de aneurismas de otra etiología que afectan la porción tubular o aorta ascendente) es explicada por su alto contenido en fibras elásticas (recordando el papel de la fibrilina-1) y por el estrés y torsión cíclica a que se somete este segmento vascular durante la contracción ventricular. La presentación clínica y el diagnóstico de dilatación aórtica depende de la edad del paciente, pero en la forma más grave de la enfermedad, la dilatación puede comenzar durante la vida intrauterina.<sup>37,38</sup>

Una manifestación cardiovascular menos conocida del SM es la dilatación del tronco principal de la arteria pulmonar y que puede ocurrir en ausencia de estenosis valvular, la dilatación ocurre a nivel de la raíz de forma similar a la dilatación aórtica. Además, existe una fuerte correlación entre el grado de dilatación aórtica y el grado de dilatación de la arteria pulmonar.<sup>23,38,39</sup>

Como se mencionó anteriormente, la manifestación cardiovascular más común en pacientes con SM, es el involucro de las válvulas auriculoventriculares. La prevalencia del prolapso valvular mitral es del 50-80% en pacientes con la enfermedad, comparado con el 2% en la población general. La histología y morfología del aparato valvular mitral en pacientes con SM es diferente de la de los pacientes con prolapso valvular mitral aislado (enfermedad mixomatosa valvular mitral). Aunque el prolapso de la valva posterior de la válvula mitral es el hallazgo patofisiológico más común en ambas condiciones, los pacientes con SM tienen una alta incidencia de prolapso bivalvo y prolapso de la valva anterior. Además, las valvas son frecuentemente más delgadas que las normales en pacientes con SM, siendo más delgadas y elásticas en aquellas con cambios mixomatosos. La regurgitación puede resultar del prolapso valvular mitral. En las formas más graves de SM, el involucro valvular puede resultar en insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar en los primeros años de vida (causa más común de mortalidad en pacientes con SM durante la infancia).<sup>40,41</sup>

De manera diferente a la regurgitación mitral inducida por el prolapso valvular, la regurgitación aórtica es una manifestación tardía generalmente secundaria a la dilatación aórtica. Las valvas de la válvula aórtica generalmente son normales, aunque en algunos casos pueden estar fenestradas.<sup>42,43</sup>

Se ha reportado un aumento en la tendencia de calcificación del anillo valvular mitral en pacientes con SM. En algunos estudios de pacientes con SM se ha reportado aumento en la prevalencia de cardiomiopatía dilatada y disfunción

ventricular, aunque estos hallazgos son controversiales y no han sido confirmados en otros estudios.<sup>40</sup>

Una clave diagnóstica en los nuevos criterios es la dilatación/disección de la raíz aórtica. La dilatación de la raíz aórtica es definida como el alargamiento de la raíz a nivel de los senos de Valsalva. Las mediciones de la raíz aórtica deben ser realizadas de manera paralela al plano de la válvula aórtica y perpendicular al plano axial del flujo sanguíneo. La medida del diámetro de la raíz aórtica debe ser obtenida de tres imágenes transtorácicas y corregidas para edad y talla e interpretadas como un valor Z. El método emplea nomogramas para generar el valor normativo de Z y ser válido. Para las medidas ecocardiográficas realizadas en la pared interna aórtica durante la sístole en individuos menores de 25 años, se puede encontrar una calculadora de valor Z en <http://www.marfan.org>. Para las medidas ecocardiográficas realizadas a partir del ajuste de edad en diástole y para todos los grupos de edad se encuentran disponibles gráficas de referencia y ecuaciones. Si la ecocardiografía transtorácica no permite visualizar con precisión la aorta proximal, se debe realizar un ecocardiograma transesofágico, tomografía computada (TC) o resonancia magnética (IRM), con especial atención en utilizar imágenes oblicuas dobles para obtener medidas correctas del diámetro aórtico y usar los mismos nomogramas. (Insertar imágenes de medición de la raíz aórtica y nomogramas).<sup>2,3,4,44,45,46</sup>

Dado que el prolapso valvular mitral es un hallazgo común en SM y además se incluye en la calificación sistémica, debe ser definido por ecocardiografía como la protrusión de una o las dos valvas de la válvula mitral a través del plano del anillo



mitral durante la sístole. Esto es mejor detectado en un eje paraesternal largo o en un eje apical largo de dos o tres cámaras.<sup>3,47,48</sup>

La dilatación de la arteria pulmonar (diámetro > 23 mm en adultos) es vista frecuentemente en SM, pero no es específica para el diagnóstico. Además, las complicaciones de la arteria pulmonar ocurren raramente. La dilatación de la arteria pulmonar no se incluye en la calificación sistémica dado que se requiere una evaluación muy especializada.<sup>12,16,17</sup>

Los pacientes con SM pueden desarrollar dilataciones o disecciones en segmentos distantes de la raíz aórtica. La frecuencia de estos hallazgos (particularmente en la aorta torácica descendente proximal y aorta abdominal) parece aumentar con la supervivencia prolongada debido a mejores tratamientos de la enfermedad de la raíz aórtica. Aunque la dilatación o disección de la aorta descendente en ausencia de dilatación de la raíz aórtica puede ocurrir en SM, esto es raro y tiene poca especificidad como hallazgo de SM. Estudios de imagen intermitentes de la aorta torácica descendente están indicados en pacientes adultos con sospecha de SM en ausencia de dilatación de la raíz aórtica. Estudios de imagen sistémica vascular (cabeza-pelvis) están recomendados si existe sospecha de LDS dado la alta frecuencia de tortuosidad, aneurismas y disecciones a través de la economía vascular.<sup>36,37</sup>

## 2) Manifestaciones oculares

Los hallazgos oculares en el SM incluyen ectopia lentis bilateral (40-56%), miopía (28%) y desprendimiento de retina (0.78%). La luxación del cristalino en la

cámara anterior puede ocurrir. La luxación usualmente se desarrolla en la infancia temprana, pero puede aparecer de manera inicial en la segunda década de la vida. El diagnóstico de ectopia lentis se basa en la examinación con lámpara de hendidura después de la máxima dilatación pupilar. La ectopia lentis refleja la falla en el soporte de estructuras llamadas zónulas ciliares. La luxación del cristalino en SM es de manera típica superior y temporal, pero la luxación en cualquier dirección puede ocurrir. El examen debe repetirse si la subluxación es mínima o puede ser equívoca (abombamiento en los extremos marginales del cristalino). La miopía está asociada a un aumento en la longitud del globo ocular y a un aumento en el riesgo de desprendimiento de retina. Debido a que la miopía es muy común en el SM, debe ser monitorizada rutinariamente con la tendencia a demostrar inicio temprano, afectación grave y rápida progresión, la miopía mayor de 3 dioptrías contribuye a la calificación sistémica para el diagnóstico. La detección y corrección temprana de los errores de refracción previenen la ambliopía (es improbable que la corrección después de los 12 años restaure la agudeza visual). La anisotropía (refracción diferente entre los dos ojos) y las anomalías de la cámara anterior son consideraciones importantes para el manejo. Las revisiones oftalmológicas son recomendadas y particularmente importantes en la infancia. La vitreolensectomía profiláctica con láser previene el desprendimiento de retina y puede mejorar la agudeza visual en algunos pacientes.<sup>49,50</sup>

### 3) Manifestaciones del sistema músculo-esquelético

Las anomalías esqueléticas se desarrollan y pueden progresar durante la infancia. La escoliosis afecta alrededor del 60% de los pacientes con SM y puede

progresar rápidamente durante el crecimiento, ocasionando una marcada deformidad, dolor y restricción ventilatoria. En adultos, el dolor lumbar asociado a escoliosis es tres veces más frecuente que en la población general. Ocasionalmente la escoliosis puede progresar en la etapa adulta, especialmente si el ángulo de curvatura es mayor de 40°. El dolor lumbar parece ser más común en pacientes con ectasia dural, pero la evidencia es controversial. La ectasia dural está presente en 69% de los pacientes con SM cuando se diagnostica por tomografía computada y en 95% por resonancia magnética. El tratamiento de la ectasia dural para manejar el dolor lumbar permanece especulativo. De manera similar, la densidad mineral ósea parece estar reducida en la columna y en la cadera en pacientes con SM, aunque no se ha asociado a aumento en la tasa de fracturas. La hipermovilidad articular es común, afectando a 85% de los niños menores de 18 años, y 56% de los adultos con muchos pacientes sufriendo artralgias, mialgias o lesiones ligamentosas. En una familia se ha descrito miopatía relacionada a SM con fibrilina muscular anormal causando debilidad muscular esquelética y respiratoria.<sup>36,37,38,39</sup>

#### 4) Manifestaciones en el sistema respiratorio

En aproximadamente 2/3 partes de los pacientes con SM se presenta pectus excavatum y cuando es grave puede estar asociado a defectos restrictivos en la ventilación. Puede causar dificultad con los procedimientos quirúrgicos pero la corrección es realizada frecuentemente por razones cosméticas, la corrección quirúrgica debe ser evitada en niños debido a que la recurrencia en este grupo de edad es común. Puede ocurrir neumotórax espontáneo en 4-11% de los pacientes

y puede estar asociado a bulas apicales. La recurrencia es común y debe ser identificada para realizar tratamiento quirúrgico. La ventilación mecánica puede exacerbar dificultades respiratorias en neonatos con SM debido a la susceptibilidad de neumotórax, bulas y enfisema. Los pacientes adultos con SM tienen una tendencia aumentada a presentar colapso de la vía respiratoria superior durante el sueño causando apnea obstructiva del sueño, estando asociado a anomalías en la estructura craneofacial. Esto puede contribuir a presentar somnolencia durante el día, aunque algunas veces es atribuida al tratamiento con  $\beta$  bloqueadores.<sup>50,51</sup>

#### 5) Manifestaciones en el sistema nervioso central

La ectasia dural puede reducir la efectividad de la anestesia epidural, y ha sido asociada con hipotensión intracraneal causante de cefalea. Se ha descrito de manera rara meningocele sacro anterior como complicación de SM y puede originar confusión en el diagnóstico cuando se presenta como una masa pélvica o abdominal. La hemorragia cerebral y otros trastornos neurovasculares no son comunes en pacientes con SM, pero aneurismas intracraneales pueden ser más comunes en el síndrome de Loeys-Dietz.<sup>52</sup>

### E. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios diagnósticos para SM han sido y seguirán siendo principalmente clínicos, el diagnóstico depende de la demostración de problemas multisistémicos característicos de la enfermedad y de los antecedentes familiares obtenidos en la

historia clínica. Muchas de las manifestaciones pueden ser variantes normales o estar presentes en otras enfermedades hereditarias del tejido conectivo.

Los anteriores criterios de Ghent 1996 fueron basados en la presencia de criterios clínicos mayores y menores para cada órgano o sistema que puede ser afectado.

Sistema afectado	Criterios mayores	Criterios menores
Sistema músculo-esquelético	Al menos 4 de los siguientes: 1) Pectus carinatum 2) Pectus excavatum que requiere cirugía 3) Relación brazada/talla > 1.05 4) Signo de la muñeca y/o del pulgar positivo 5) Escoliosis (>20°) o espondilolistesis 6) Extensión de codos reducida < 170° 7) Desplazamiento medial del maléolo interno 8) Protrusión acetabular	Al menos dos de los siguientes: 1) Pectus excavatum no quirúrgico 2) Hiper movilidad articular 3) Paladar ojival y/o superposición dentaria 4) Facies característica (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrogantia, fisura palpebral antimogólica)
Sistema ocular	Ectopia lentis	Al menos dos de los siguientes: 1) Córnea plana 2) Aumento de la longitud axial del globo ocular 3) Iris hipoplásico
Sistema cardiovascular	Al menos uno de los siguientes: 1) Dilatación de la aorta ascendente con o sin insuficiencia aórtica y/o involucro a nivel de los senos de Valsalva 2) Disección de la aorta ascendente	Al menos uno de los siguientes: 1) Prolapso de la válvula mitral con o sin insuficiencia 2) Dilatación de la arteria pulmonar en ausencia de estenosis en individuos menores de 40 años 3) Calcificación del anillo mitral antes de los 40 años 4) Dilatación o disección de la aorta torácica descendente o abdominal antes de los 50 años
Sistema pulmonar	Ninguno	Al menos uno de los siguientes: 1) Neumotórax espontáneo 2) Bulas apicales
Piel y tegumentos	Ninguno	Al menos uno de los siguientes: 1) Estrías atróficas no asociadas a pérdida de peso, embarazo, estrés. 2) Hernias recurrentes o incisionales
Dura	Ectasia dural documentada por TC o IRM	Ninguno

Los requerimientos para establecer el diagnóstico definitivo en un paciente particular varían dependiendo de si el paciente tiene o no historia familiar. En pacientes sin antecedentes familiares se requiere del involucro de un criterio mayor en dos sistemas y debe haber datos sugerentes de involucro en un tercer sistema. Por ejemplo, si un paciente no tiene historia de SM, pero tiene un criterio mayor en el sistema esquelético (dolicoestenomelia, signo del pulgar y de la muñeca, espondilolisteis y pectum carinatum), el diagnóstico de SM requeriría otro criterio mayor en otro sistema (por ejemplo, dilatación de la raíz aórtica), además de datos sugerentes de involucro en un tercer sistema (por ejemplo la presencia de estrías atróficas en la piel). En pacientes con historia familia de SM, solo se requiere un criterio mayor y datos sugerentes de afectación en un segundo sistema, se considera como antecedente familiar el diagnóstico de SM en padres, hermanos o hijos independientemente de los criterios que se hayan establecido para el diagnóstico de la enfermedad, de si alguno de los padres es portador de la mutación FBN1 o de si alguno es portador del haplotipo asociado con la enfermedad en su familia (ligamiento genético). <sup>1,2,3,4,5</sup>

Los criterios actuales datan del 2010 y están basados en una revisión crítica de las características clínicas en cohortes grandes publicadas de pacientes con SM y en la opinión de expertos miembros del comité con amplia experiencia en aplicación de los criterios, diagnóstico diferencial de SM y con conocimiento de las limitaciones del diagnóstico molecular. <sup>3,4,5</sup>

Se siguieron diversos principios: uso máximo de las decisiones basadas en la evidencia, atención a las implicaciones prácticas, énfasis en hallazgos y criterios que distinguen el SM de otros trastornos y las definiciones para el diagnóstico definitivo.

Como resultado se propusieron cinco principales cambios en las guías de diagnóstico respecto a los criterios de 1996.<sup>3,4</sup>

- 1) Primero, se ha dado mayor peso a dos hallazgos cardinales de SM, dilatación/disección de la raíz aórtica y ectopia lentis. La combinación de ectopia lentis y dilatación/disección de la raíz aórtica son suficientes para hacer el diagnóstico. Las otras manifestaciones cardiovasculares y oculares de SM y hallazgos en otros sistemas como el esquelético, ectasia dural, piel y pulmones contribuyen a la calificación sistémica que guía el diagnóstico cuando la enfermedad aórtica está presente pero hay ausencia de ectopia lentis. (Insertar tabla 2 Ghent 10)
- 2) Se ha asignado un papel más prominente a la prueba genética molecular de detección de FBN1 y otros genes relevantes (TGFB1 y TGFB2). En la práctica clínica no es un requisito formal el realizar la prueba de detección de FBN1 (por cuestiones económicas y porque no tiene el 100% de sensibilidad y especificidad, encontrándose en 90-95% de los casos), pero es apropiada su realización cuando es posible.
- 3) Algunas de las manifestaciones menos específicas de SM fueron removidas o se les dio menos influencia en la evaluación diagnóstica de los pacientes.
- 4) Los nuevos criterios formalizan el concepto de consideraciones diagnósticas adicionales, particularmente en el caso de pacientes que tienen suficientes datos para satisfacer los criterios de SM pero tienen hallazgos inexplicables. Particular énfasis es realizado en el síndrome de Shprintzen –Goldberg

(SGS), síndrome de Loeys-Dietz (LDS) y la forma vascular del síndrome de Ehlers-Danlos (vEDS). SGS y LDS tienen una superposición sustancial con el SM, incluyendo el potencial de afectar de manera similar el sistema esquelético, la raíz aórtica, la piel y la dura. Ocasionalmente vEDS muestra superposición en la afectación del sistema vascular, esquelético, dura y piel. Es esencial considerar estos hallazgos discriminatorios debido a que estas condiciones tienen un perfil de riesgo y protocolo de manejo único.

- 5) Finalmente, la nosología debe ayudar a establecer el diagnóstico en los casos ambiguos ofreciendo recomendaciones específicas para el seguimiento de los pacientes.

En los criterios revisados de Ghent 2010, los criterios diagnósticos han sido definidos para casos índice y caso con historia familiar. En ausencia de una historia familiar concluyente, el diagnóstico puede ser establecido en cuatro diferentes escenarios:<sup>3,4,53</sup>

- 1) Presencia de dilatación de la raíz aórtica (valor Z mayor o igual a 2 estandarizado a la edad y talla del paciente) o disección y ectopia lentis que permite un diagnóstico inequívoco de SM, independientemente de la presencia o ausencia de hallazgos sistémicos, excepto cuando estos son indicativos de SGS, LDS o vEDS.
- 2) La presencia de dilatación de la raíz aórtica (valor Z mayor o igual a 2) y la identificación de la mutación FBN1 son suficientes para establecer el diagnóstico de SM aún cuando no exista ectopia lentis. (insertar box3)



- 3) Cuando la dilatación de la raíz aórtica (valor Z mayor o igual a 2) o disección aórtica están presentes pero la ectopia lentis está ausente y el estado de FBN1 es desconocido o negativo, el diagnóstico de SM es confirmado por la presencia de una calificación sistémica mayor o igual a 7. Sin embargo, se debe excluir datos sugerentes de SGS, LDS o vEDS y se deben realizar pruebas genéticas alternativas y apropiadas (TGFB1/2, bioquímica de la colágena, COL3A1 y otros genes relevantes) cuando estén disponibles.
- 4) En presencia de ectopia lentis pero ausencia de dilatación/disección de la raíz aórtica, se requiere de la identificación de la mutación FBN1 relacionada previamente a enfermedad aórtica para el diagnóstico de SM, si la mutación FBN1 no está asociada o relacionada a enfermedad cardiovascular, el paciente puede ser clasificado como “síndrome de ectopia lentis”.

Si un individuo con historia familiar de SM (donde un miembro de la familia ha sido diagnosticado independientemente utilizando los criterios anteriores), el diagnóstico puede ser establecido en presencia de ectopia lentis, o una calificación sistémica mayor o igual a 7 o dilatación de la raíz aórtica con un valor Z mayor o igual a 2 en adultos (20 años o más) o un valor Z mayor o igual a 3 en individuos menores de 20 años.<sup>54,55</sup>

Especial consideración debe darse a individuos jóvenes menores de 20 años. En casos esporádicos, estos niños pueden no clasificarse en alguno de los cuatro escenarios de caso índice propuestos. Si los hallazgos sistémicos son insuficientes (calificación sistémica < 7) y/o la medida de la dilatación de la raíz aórtica es

límite (Z < 3) y sin mutación FBN1, se sugiere el uso del término **“trastorno no específico del tejido conectivo”** hasta que la evaluación del seguimiento ecocardiográfico muestre una dilatación de la raíz aórtica con un valor Z mayor o igual a 3. Si una mutación FBN1 es identificada en un caso índice o familiar pero la medida de la dilatación de la raíz aórtica permanece con un valor Z menor a 3, se sugiere el uso del término **“potencial síndrome de Marfan”** hasta que la dilatación de la aorta supere esta medida. El síndrome de Marfan neonatal no es considerado como una categoría separada, pero representa la forma más grave del espectro clínico de SM.<sup>3,4,5,56</sup>

En adultos mayores de 20 años se han definido tres categorías principales para el diagnóstico diferencial: síndrome de ectopia lentis (ELS), fenotipo MASS (miopía, prolapso valvular mitral, dilatación de la raíz aórtica límite con un valor Z < 2, hallazgos en piel y esqueléticos) y síndrome de prolapso valvular mitral (MVPS).<sup>3,4,5</sup>

<b>Criterios de Ghent revisados para el diagnóstico de SM y condiciones relacionadas</b>
<b>En ausencia de historia familiar:</b>
1) Ao (Z≥2) y EL = SM
2) Ao (Z≥2) y FBN1 = SM
3) Ao (Z≥2) y calificación sistémica ≥ 7 = SM
4) EL y FBN1 con asociación conocida a Ao = SM
EL con o sin calificación sistémica + FBN1 no asociada a Ao = ELS
EL con o sin calificación sistémica sin la mutación FBN1 = ELS
Ao (Z<2) con calificación sistémica ≥ 5 con al menos un criterio músculo-esquelético y ausencia de EL = MASS
MVPS y Ao (Z<2) y calificación sistémica menor de 5, sin ELS = MVPS
<b>En presencia de historia familiar:</b>
5) EL y AHF de SM(definido por cualquier situación anterior) = SM
6) Calificación sistémica ≥ 7 y AHF de SM = SM
7) Ao (Z ≥ 2 en mayores de 20 años y ≥ 3 en menores de 20 años) + AHF = SM

Finalmente, se ha reconocido que algunos pacientes permanecerán siendo difíciles de clasificar debido a superposición de fenotipos de otras entidades diferentes, aludiendo a la naturaleza de estas enfermedades del tejido conectivo, ausencia de mutaciones después de un adecuado escrutinio de genes apropiados o divergiendo entre fenotipo y genotipo. Sin embargo, estos pacientes deben ser la minoría y se esperan beneficios en el futuro como resultado de una mejor definición de los fenotipos no reconocidos.<sup>55,56,57</sup>

## F. ESTADO ACTUAL DE LA NOSOLOGÍA DE GHENT (2010)

La nosología de Ghent emplea manifestaciones mayores y menores en diversos sistemas incluyendo el esquelético, ocular, cardiovascular, piel y tegumentos, pulmonar y la dura. Los criterios mayores incluyen ectopia lentis, dilatación/disección de la raíz aórtica, ectasia dural o una combinación mayor o igual a 4 hallazgos musculoesqueléticos. El diagnóstico de SM en un caso índice requiere el involucro de un criterio mayor en al menos dos sistemas y un criterio menor en un tercer sistema. Ante la presencia conocida de la mutación FBN1 o un familiar en primer grado con diagnóstico corroborado de SM, la presencia de un criterio mayor y uno menor son suficientes para realizar el diagnóstico.<sup>3,5,6</sup>

Se ha planteado la pregunta de si ¿estaría justificado no diagnosticar SM en individuos con ectopia lentis y dilatación de la raíz aórtica simplemente porque no reúnan criterios esqueléticos menores o en tegumentos? Por lo anterior, un panel internacional de expertos en el diagnóstico y manejo de SM fue reunido en Bruselas, Bélgica, por la Fundación Nacional de Marfan de Estados Unidos y se realizaron

notables cambios en los criterios de Ghent de 1996 y se han considerado otros factores incluyendo pruebas diagnósticas especializadas para ciertas manifestaciones como ectasia dural y la necesidad de definir mejor categorías diagnósticas como ectopia lentis familiar, fenotipo MASS y MVPS así como establecer criterios de seguimiento, hallazgos de diagnósticos diferenciales y guías de tratamiento.

Los criterios de Ghent han tenido aplicación mundial. Las nuevas técnicas de detección de la mutación *FBN1* permiten su identificación en más del 97% de los pacientes con SM que cumplen los criterios de Ghent. Esto sugiere que los criterios de Ghent tienen una excelente especificidad para identificar pacientes con la mutación *FBN-1*, es complejo considerar la sensibilidad debido a las variantes definitorias en la población, por ejemplo, se ha tomado de manera insuficiente la edad como parte natural de algunas manifestaciones clínicas de la enfermedad (haciendo más difícil el diagnóstico en niños). La consideración del diagnóstico de ectopia lentis familiar es particularmente ilustrativa, esta categoría se ha aplicado a individuos y familias que tienen luxación del cristalino y hallazgos musculoesqueléticos de SM pero sin dilatación o disección aórtica. Se han observado mutaciones *FBN1* en síndrome de ectopia lentis familiar y no son fácilmente distinguibles de las que causan SM en el entendimiento de la posición dentro del gen. La nosología de Ghent trata de establecer el hecho de que los pacientes con ectopia lentis, hallazgos esqueléticos y la mutación *FBN1* tienen menos riesgo cardiovascular que el observado en pacientes con SM clásico pero permite el diagnóstico de síndrome de ectopia lentis en ausencia de un segundo criterio mayor. <sup>3,56</sup>

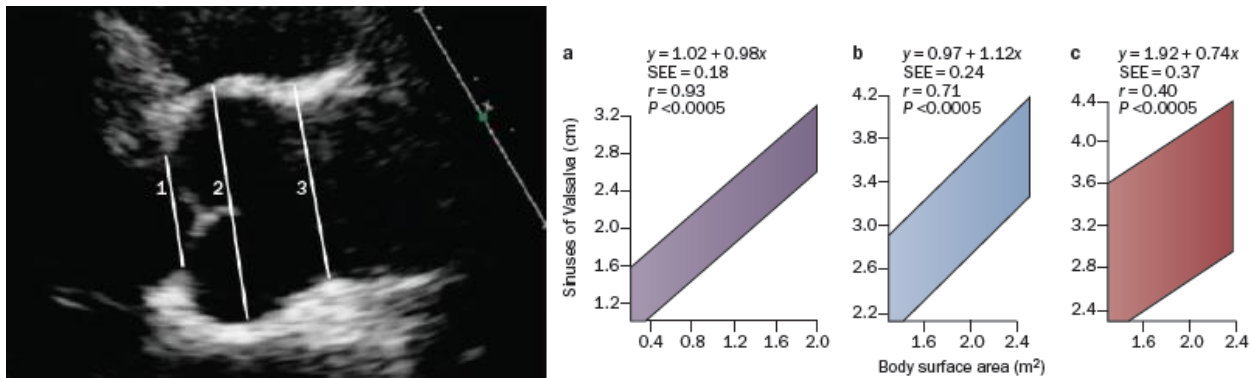
## G. EVALUACIÓN CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO

Dada la naturaleza multisistémica del SM, todos los pacientes con sospecha de la enfermedad deben tener una evaluación multidisciplinaria. El estudio inicial debe incluir una adecuada investigación de la historia familiar del paciente y una exhaustiva examinación física, incluyendo la valoración oftalmológica y realización de un ecocardiograma transtorácico. Los estudios complementarios deben ser realizados en base a los hallazgos hechos en la valoración inicial. El estudio radiológico (radiografía de columna y una proyección anteroposterior de pelvis) debe permitir la detección de deformidades en la columna vertebral y protrusión acetabular, pero deben ser realizadas solamente si los criterios diagnósticos obtenidos en la valoración inicial son insuficientes pero se sospecha SM. De manera similar, TC o IRM de la columna lumbar puede ser de ayuda para detectar ectasia dural cuando es considerada un criterio mayor para establecer un diagnóstico definitivo. El diagnóstico en niños es frecuentemente cambiante, dado que muchas de las manifestaciones de la enfermedad no se desarrollan hasta la etapa adulta. Los pacientes jóvenes que no cumplen los criterios diagnósticos, pero tienen una historia familiar de SM o no tienen historia familiar pero presentan un síndrome similar a Marfan deben ser examinados periódicamente hasta la edad de 18 años. Se recomienda que estos niños sean evaluados por lo menos a las edades de 5, 10 y 15 años.<sup>57,58</sup>

### 1) Evaluación cardiovascular

La principal técnica de imagen utilizada para el diagnóstico del involucro cardiovascular es la ecocardiografía transtorácica, para la evaluación de la dilatación

de la raíz aórtica la proyección de elección es un eje axial largo de una ventana paraesternal. De acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía los diámetros aórticos deben ser medidos (en dos dimensiones o modo M) al final de la diástole utilizando una técnica de vanguardia. Las mediciones deben ser realizadas en el anillo valvular aórtico, en los senos de Valsalva, en la unión sinotubular y en la porción tubular de la aorta ascendente.<sup>3,51,52</sup>



Todas las mediciones deben ser estrictamente perpendiculares al eje longitudinal de la aorta para evitar sobreestimaciones oblicuas y deben ser comparadas con nomogramas indexados que toman en cuenta la edad y el área de superficie corporal del paciente.<sup>57</sup>

La dilatación aórtica es definida como un diámetro normalizado mayor al promedio más dos desviaciones estándar (valor Z mayor de 2). Desafortunadamente, los pacientes con altura mayor del percentil 95 fueron pobremente representados en el grupo de individuos sanos en los cuales los nomogramas disponibles están basados. Consecuentemente, existe duda respecto al límite normal superior para los diámetros aórticos en este subgrupo de pacientes con mayor estatura. Reed et al. demostraron que la relación entre las variables antropométricas y los diámetros aórticos no es lineal

en las personas con esta altura. Algunos autores han propuesto métodos más rápidos y simples para el escrutinio de la dilatación aórtica, uno de estos métodos implica determinar la tasa entre el diámetro aórtico a nivel de los senos de Valsalva y del anillo aórtico. En individuos normales, la tasa de crecimiento de la raíz aórtica es proporcional a la del anillo aórtico, consecuentemente, esta tasa tiende a permanecer constante y es independiente de la edad, peso y estatura. En pacientes con SM, la dilatación aórtica comienza usualmente en los senos de Valsalva y esta tasa es alterada en edades avanzadas; la determinación de esta tasa puede ser de utilidad en el escrutinio de la dilatación aórtica en población pediátrica. En niños, una tasa mayor o igual a 1.45 predice la existencia de dilatación aórtica con una alta sensibilidad (0.82) y especificidad (1.00). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes que presenta dilatación del anillo aórtico, la tasa tiende a normalizarse y pierde utilidad, además en pacientes con un anillo aórtico pequeño puede dar falsos positivos.<sup>52,58</sup>

Algunos investigadores han encontrado que la extensión de la dilatación más allá de los senos de Valsalva puede ser un predictor de complicaciones cardiovasculares (incluyendo dilatación aórtica progresiva, disección aórtica y regurgitación aórtica grave), sin embargo, esta observación aún no está validada. En pacientes con una pobre ventana transtorácica o en quienes se desea una evaluación general del involucro aórtico se debe realizar TC o IRM. Ambas técnicas de imagen son muy importantes para la monitorización de pacientes que han sido sometidos a cirugía de la aorta ascendente.

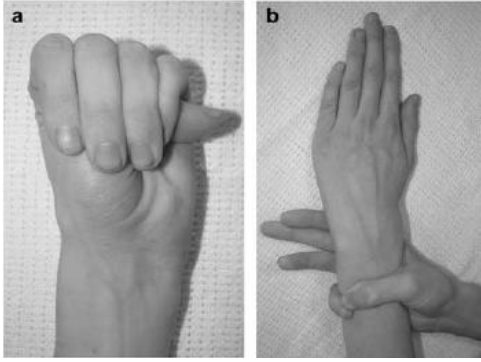
## 2) Evaluación oftalmológica

La evaluación oftalmológica de un paciente con sospecha de SM requiere de la examinación con una lámpara de hendidura y dilatación pupilar. Esta exploración permite visualizar el cristalino y la retina con la finalidad de identificar posibles desprendimientos. La luxación del cristalino (ectopia lentis) es vista en 60% (50-80%) de los pacientes con SM, pero no es exclusiva de esta enfermedad. Uno o los dos ojos pueden estar afectados, usualmente en el cuadrante superior. La queratometría es usada para evaluar la curvatura de la córnea que puede estar reducida en pacientes con SM. El diámetro anteroposterior del ojo se determina mediante biometría.<sup>27,33,37</sup>

## 3) Evaluación musculoesquelética

En la evaluación musculoesquelética se debe realizar somatometría completa que incluya peso, talla (T), medición de la brazada (B), segmento superior (talla menos segmento inferior) y segmento inferior (considerándose la medida en cm de la sínfisis del pubis al piso). La relación brazada/talla ( $B/T > 1.05$ ) y segmento superior/segmento inferior ( $SS/SI < 0.89$ ) son dos criterios musculoesqueléticos mayores de acuerdo a los criterios de Ghent. El signo del pulgar (prueba de Steinberg) es positiva cuando el pulgar se empuña con los restantes dedos y su longitud rebasa el borde hipotenar, el signo de la muñeca (signo de Walker-Murdoch) es positivo cuando se superpone el pulgar y el dedo meñique sobre la muñeca.<sup>34,55,58,59</sup>



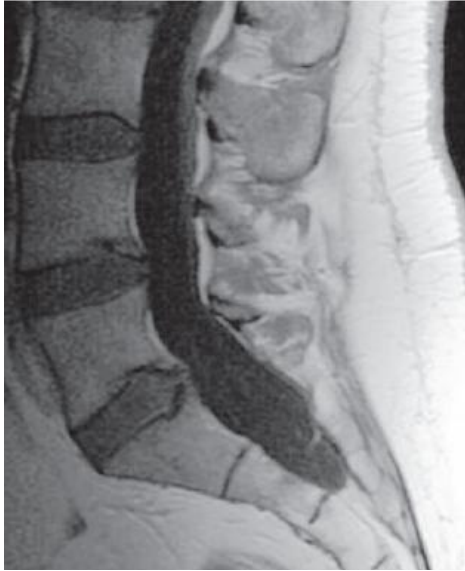


a) Signo de Steinberg; b) signo de Walker-Murdoch

Estos dos datos también forman parte de los criterios mayores a nivel musculoesquelético, los criterios mayores restantes de este sistema comprenden pectum carinatum, pectum excavatum que requiere cirugía, escoliosis  $>20^\circ$  o espondilolistesis, reducción de la extensión de codos menor de  $170^\circ$ , desplazamiento medial del maléolo interno (tobillo valgo) y protrusión acetabular (radiográficamente). Los criterios menores comprenden los criterios de Beighton de hipermovilidad (dorsiflexión pasiva del 5º dedo a  $90^\circ$ , aspecto flexor del pulgar al antebrazo, hiperextensión del codo a  $10^\circ$ , hiperextensión de rodilla a  $10^\circ$ , así como la capacidad para tocar el piso con ambas palmas de las manos), los cuales son considerados para cada lado del cuerpo a excepción de la capacidad de tocar el piso con ambas palmas, requiriéndose al menos cuatro para considerarse como criterio menor. Los criterios menores musculoesqueléticos restantes comprenden pectum excavatum no quirúrgico, paladar ojival o superposición dentaria y al menos un dato de facies característica (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia y fisura parpebral antimongólica).<sup>3,21,26</sup>

#### 4) Evaluación de la ectasia dural

El diagnóstico de ectasia dural (dilatación del saco dural) puede ser realizado tanto cualitativa como cuantitativamente y requiere de TC o IRM de la columna lumbosacra. (Figura). En casos graves, una radiografía simple puede mostrar algunos signos indirectos de esta manifestación como la erosión de cuerpos vertebrales que típicamente ocurre en la porción media de la superficie posterior del cuerpo vertebral. Las alteraciones del canal vertebral pueden permitir la herniación de las raíces nerviosas y la formación de meningoceles. De manera notable, la ectasia dural no causa síntomas en la mayoría de los pacientes con SM y ha sido descrita en pacientes con otras enfermedades hereditarias. La evaluación cualitativa es menos precisa y requiere determinación de la tasa entre el diámetro del saco dural y el diámetro anteroposterior de cada cuerpo vertebral desde L1 hasta S1 (tasa del saco dural). El diámetro del saco dural es medido de la superficie posterior del cuerpo vertebral a la pared posterior del canal vertebral. El diámetro anteroposterior del cuerpo vertebral es medido de manera perpendicular al eje longitudinal axial de la columna vertebral a la mitad del cuerpo vertebral, usando el sitio de penetración de la arteria en la superficie posterior como punto de referencia. Oosterhof *et al.* establecieron valores de corte para la tasa del saco dural, una tasa a nivel de L3  $> 0.47$  ó  $>0.57$  a nivel de S1, establece el diagnóstico de ectasia dural en adultos con SM con una sensibilidad del 95% y especificidad del 98%. Estos criterios diagnósticos han sido validados en poblaciones adolescentes y en niños. El criterio más común para el diagnóstico en pacientes de cualquier edad es la presencia de un diámetro mayor de saco dural a nivel de S1 que en L4 y una tasa de saco dural anormal a nivel de L5 y S1.<sup>35,58,59</sup>



Ectasia dural

## H. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se han reconocido diversas condiciones que presentan superposición con las manifestaciones clínicas de SM, algunas de ellas son hereditarias y asociadas con mutaciones en el gen de la fibrilina (fibrilinosopatías). La marcada superposición de los fenotipos y la naturaleza progresiva de muchas de las manifestaciones obligan muchas veces a modificar el diagnóstico diferencial y a establecer un seguimiento periódico.<sup>2,60</sup>

### 1) Condiciones con hallazgos cardiovasculares de síndrome de Marfan

Históricamente el término fenotipo MASS fue sugerido por Glesby *et al.* para describir a un subgrupo de pacientes con pocos signos como para considerar que un trastorno sistémico del tejido conectivo estaba presente. La definición no es inequívoca y para su aplicación requiere al menos dos, pero preferentemente tres de las siguientes manifestaciones: miopía, prolapso valvular mitral, dilatación limítrofe de la raíz aórtica, piel y hallazgos músculo-esqueléticos menores. Esta definición asume de manera indirecta una naturaleza no progresiva de la dilatación aórtica y se han encontrado de

manera ocasional mutaciones en el gen *FBN1*, aunque el riesgo preciso para el desarrollo de aneurismas aórticas y su progresión ha sido poco estudiado. De manera análoga al síndrome de ectopia lentis, la razón principal de la definición MASS es evitar el diagnóstico de SM cuando no se ha documentado riesgo para desarrollar dilatación de la raíz aórtica. El diagnóstico de MASS es realizado en individuos con dilatación de la raíz aórtica  $< 2$ , por lo menos un hallazgo músculo-esquelético y una calificación sistémica mayor o igual de 5. La presencia de ectopia lentis excluye el diagnóstico y si una mutación *FBN1* es identificada, el paciente tiene el potencial de presentar SM pero se desconoce cuáles factores y con qué frecuencia permiten esta transición a través del tiempo.<sup>3,4,15</sup>

De manera alternativa, cuando se encuentra prolapso de la válvula mitral en asociación con una calificación sistémica  $< 5$  se sugiere utilizar el término de síndrome de prolapso valvular mitral (MVPS). El MVPS es una condición común heredada de manera autosómica dominante con diversos locus genéticos candidatos, pero con evidencia de herencia ligada al cromosoma X en alrededor de 1.5% de la población. El síndrome MVPS comúnmente incluye pectus excavatum, escoliosis y aracnodactilia. La dilatación de la raíz aórtica y la presencia de ectopia lentis excluyen el diagnóstico.<sup>7,60</sup>

El síndrome de Loeys-Dietz (LDS) es un síndrome aneurismático aórtico autosómico dominante, caracterizado por la triada de hipertelorismo, úvula bífida/paladar hendido y/o tortuosidad arterial con aneurismas/disección de la aorta ascendente causado por mutaciones heterocigotas de genes que codifican las subunidades tipo 1 y 2 del receptor del factor de crecimiento transformante beta (*TGFBR1* o *TGFBR2*). Los hallazgos clínicos que distinguen LDS del SM incluyen craneosinostosis, malformación

de Chiari, pie zambo, cardiopatía congénita, inestabilidad de la columna cervical, fácil aparición de moretones, piel delgada y aterciopelada, y, lo más importante, un alto riesgo de disección y dilatación aneurismática aórtica. Los pacientes con LDS no muestra una desproporción en cuanto a su constitución antropométrica, aunque se puede observar aracnodactilia. La disección aórtica ocurre frecuentemente a edad joven o con dimensiones aórticas pequeñas (< 40mm) comparado con el SM y la incidencia de complicaciones relacionadas con el embarazo es particularmente alta. Con el propósito de evitar ambigüedad, se debe considerar fuertemente el realizar un diagnóstico molecular dado su influencia en el manejo clínico. Se ha propuesto que los pacientes con mutaciones *TGFBR1/2* en quienes se han descartado datos clínicos de LDS sean definidos como LDS2 con la finalidad de estar alertas en cuanto a la posibilidad de una enfermedad vascular más agresiva que en el SM.<sup>9,61,62,63</sup>

La válvula aórtica bicúspide (BAV) es una malformación cardíaca congénita frecuente, un subgrupo de pacientes se presentan con aneurismas aórticos ascendentes, aunque usualmente no presentan manifestaciones oculares o en otros sistemas. En las familias afectadas se puede observar deformidades torácicas y escoliosis. La dilatación aneurismática es máxima o exclusiva de la porción superior de la unión sinotubular. Se han identificado mutaciones en los genes *NOTCH1* y *KCNJ2* pero corresponden sólo a una pequeña porción de pacientes con BAV en quienes puede haber calcificación valvular prominente o estar asociada a cardiopatías congénitas. Los análisis de ligamiento demuestran heterogeneidad genética con diversos locus en los cromosomas 18q, 5q y 13q.<sup>4,60</sup>

El síndrome de dilatación/disección aneurismática torácica familiar (FTAAD) es un grupo clínica y genéticamente heterogéneo donde la enfermedad aórtica torácica predomina. La edad de inicio y la velocidad de progresión son altamente variables, actualmente existen cinco genes y dos locus adicionales asociados al FTAAD, las mutaciones han sido identificadas en *FBN1*, *TGFBR1/2*, *MYH11* y *ACTA2*, los últimos dos genes codifican componentes del aparato celular contráctil de músculo liso vascular, las mutaciones en *MYH11* se asocian a aneurismas de la raíz aórtica con persistencia del conducto arterioso (PDA), las mutaciones en *ACTA2* comprenden un 16% de las encontradas en pacientes con FTAAD y se asocian con aneurismas aórticas y otras manifestaciones como iris flocular, livedo reticularis, aneurismas cerebrales, BAV y PDA, además, los apcientes con mutaciones en *ACTA 2* pueden presentar enfermedad cerebrovascular (ataques isquémicos cerebrales prematuros, enfermedad de Moyamoya y aneurismas cerebrales) o enfermedad arterial coronaria prematura.<sup>62,64</sup>

El tipo vascular de la enfermedad de Ehlers-Danlos (vEDS, EDSIV) es causada por mutaciones en *COL3A1*, gen que codifica la colágena tipo III y que se caracteriza por fragilidad tisular y vascular. Los hallazgos cardinales que distinguen vEDS de SM incluyen piel translúcida, fácil formación de moretones, cicatrices distróficas y tendencia a presentar ruptura intestinal o uterina. Típicamente ocurre disección o ruptura en arterias de mediano calibre, no hay una predisposición particular para que se presente en la raíz aórtica, aproximadamente la mitad de las disecciones/aneurismas ocurren en ramas de la aorta torácica o abdominal, las arterias de la cabeza, cuello y extremidades son afectas con menor frecuencia. Otras tres formas raras de EDS han sido asociadas

con problemas vasculares: el tipo cifoescoliótico (EDSVI) es caracterizado por cifoescoliosis, laxitud articular e hipotonía muscular. Esta condición autosómica recesiva es causada por defectos en la actividad enzimática de lisil-hidroxilasa codificada por el gen *PLOD1*, se ha observado dilatación/disección y ruptura de arterias de mediano calibre. Los pacientes con el denominado subtipo valvular cardiaco de EDS se asocian con valvulopatía grave y hallazgos de EDS clásico ( cicatrices distróficas, hiperlaxitud de la piel, hipermovilidad articular) y se ha encontrado que tienen deficiencia completa de la cadena pro $\alpha$ 2 de la colágena tipo I (*COL1A2*). De manera más reciente, los pacientes con sustituciones de arginina por cisteína en la cadena pro $\alpha$ 1 de la colágena tipo1 (*COL1A1*) desarrollan EDS clásico pero con involucro de un fenotipo similar a la forma vascular de EDS con aumento en el riesgo de ruptura arterial espontánea que afecta predominantemente a las arterias femoral e iliaca.<sup>52,63</sup>

El síndrome de tortuosidad arterial (ATS) es un trastorno raro, autosómico recesivo del tejido conectivo que se caracteriza por tortuosidad grave, estenosis y aneurismas de la aorta y arterias de mediano calibre, la afectación músculo-esquelética y de la piel es común. Los defectos genéticos subyacentes se caracterizan por mutaciones y pérdida de la función del gen *SLC2A10* que codifica a los transportadores facilitadores de glucosa GLUT10. Esta entidad es letal en la infancia.

## 2) Condiciones con ectopia lentis

Los pacientes con ectopia lentis familiar (ELS) tienen típicamente hallazgos músculo-esqueléticos de SM y la mutación *FBN1*. La ausencia de enfermedad aórtica es un dato definitorio de esta condición, aunque se puede observar desarrollo tardío de

aneurismas aórticos. El seguimiento y la reevaluación son necesarios debido a que la presencia de historia familiar de aneurismas aórticos o la identificación de la mutación *FBN1* asociada a aneurismas aórticos son suficientes para establecer el diagnóstico de SM independientemente de la calificación sistémica. Debe establecerse y mantenerse una adecuada vigilancia en cuanto al involucro orgánico, el diagnóstico de ELS no puede establecerse formalmente antes de los 20 años. ELS es genéticamente heterogéneo, con herencia autosómica dominante, causado por mutaciones *FBN1* y formas recesivas causadas por mutaciones en los genes *LTBP2* y *ADAMTSL4*. De manera importante, en los pacientes con ELS y mutaciones *FBN1*, se debe mantener seguimiento cardiovascular por imagen durante toda la vida.<sup>37,64</sup>

En el síndrome de Weill-Marchesani (WMS), la luxación del cristalino se asocia típicamente a microesferofaquia (cristalino pequeño y engrosado). Los pacientes tienen talla corta, braquidactilia e inflamación articular. Tanto la forma autosómica dominante como recesiva han sido descritas y son causadas respectivamente por mutaciones *FBN1* y *ADAMTS10*.

La homocistinuria es fácilmente distinguible de SM por la presencia de retraso mental y trombosis y puede ser excluida por el análisis de aminoácidos urinarios en ausencia de suplementos con piridoxina. El cristalino se luxa usualmente hacia abajo por pérdida completa de soporte en la zónula ciliar.

En el síndrome de Stickler, los pacientes pueden presentarse con habitus marfanoide, signos oculares típicos que incluyen degeneración vítrea, desprendimiento de retina,



miopía y glaucoma de ángulo abierto, otros datos diferenciales de SM son paladar hendido, pérdida auditiva y cambios epifisiarios en los huesos.<sup>13,17,56</sup>

### 3) Condiciones con hallazgos sistémicos

El síndrome de Shprintzen-Goldberg (SGS), es un síndrome raro caracterizado por craneosinostosis y algunos hallazgos sistémicos encontrados en el SM (anormalidades torácicas, escoliosis, aracnodactilia), dismorfismo cráneo-facial (exoftalmos, hipertelorismo, fisuras palpebrales, hipoplasia maxilar y mandibular, paladar ojival, implantación baja de los oídos) y retraso mental. Existe baja frecuencia de enfermedad vascular.

La aracnodactilia contractural congénita (CCA) es un trastorno autosómico dominante, caracterizado por habitus marfanoide y aracnodactilia. La mayoría de los pacientes tienen orejas afiladas y contractura de articulaciones mayores (rodillas y tobillos) al nacimiento. Las articulaciones interfalángicas proximales de las manos y pies tienen contractura en flexión (camptodactilia). En la mitad de los pacientes se encuentra xifosis/escoliosis y se ha reportado elongación moderada a nivel de los senos de Valsalva, pero no hay evidencia de dilatación progresiva, disección o ruptura. CCA es causada por mutaciones en el gen FBN2 que codifica a la proteína fibrilina-2 de la matriz extracelular.<sup>37,38,64</sup>

## I. MANEJO Y TRATAMIENTO

La dilatación de la raíz aórtica en el SM es usualmente progresiva, la ausencia de dilatación de la raíz aórtica en la valoración inicial no excluye necesariamente el diagnóstico, especialmente en la adolescencia.

Todos los individuos que cumplan con los criterios de SM deben realizarse ecocardiogramas de seguimiento de manera anual. Se deben realizar estudios de imagen con mayor frecuencia si el diámetro aórtico sugiere la posibilidad de tratamiento quirúrgico (mayor o igual a 4.5 cm en adultos) o muestra una rápida progresión (mayor o igual a 0.5 cm/año) o implica disminución en la función valvular o cardíaca. A los pacientes menores de 20 años con hallazgos sistémicos sugestivos de SM pero sin involucro cardiovascular se les debe realizar ecocardiograma de control anual debido al potencial de rápida evolución del fenotipo. Los adultos con mediciones seriadas normales de la raíz aórtica pueden ser evaluados a intervalos de 2 – 3 años.<sup>65,66</sup>

Aunque se han propuesto diversas alternativas de tratamiento médico (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los canales de calcio), el tratamiento estándar para la prevención de complicaciones aórticas en SM siguen siendo los  $\beta$ -bloqueadores. Se requieren de más datos antes de considerar a los IECA como tratamiento estándar. Se debe considerar a los  $\beta$ -bloqueadores en todos los pacientes con SM, incluyendo niños y aquellos con diámetros de la raíz aórtica < 4 cm siempre y cuando no haya alguna contraindicación. El principal efecto del tratamiento con  $\beta$ -bloqueadores es mantener una frecuencia cardíaca < 100 latidos/minuto después del ejercicio submáximo en individuos mayores de 5 años. Los bloqueadores de los receptores de angiotensina han demostrado su utilidad para prevenir la dilatación aórtica en modelos animales de ratones, aunque los resultados han sido contradictorios en estudios pilotos realizados en niños. Si los  $\beta$ -bloqueadores están contraindicados o no son tolerados, se pueden utilizar otra clase de antihipertensivos, pero no hay una evidencia definitiva que sustente protección en pacientes con SM.<sup>15,19,28</sup>

El manejo de la disección aguda de la aorta ascendente (disección tipo A) requiere de cirugía de urgencia. Se considera realizar una cirugía profiláctica cuando el diámetro a nivel de los senos de Valsalva alcanza 5 cm. Otros factores que indican el tiempo de la cirugía incluyen el antecedente familiar de disección aórtica a edad temprana, la rápida progresión de la dilatación de la raíz aórtica, la gravedad de la insuficiencia valvular aórtica, enfermedad valvular mitral asociada, disfunción ventricular y la planificación de embarazo en la mujer. La disección tipo B (originada en la aorta torácica descendente) comprende cerca del 10% de todas las disecciones en SM. Las posibles indicaciones de cirugía incluyen dolor intratable, isquemia de órganos o extremidades, diámetro aórtico mayor de 5.5 cm, o una rápida progresión en el diámetro aórtico. El tratamiento quirúrgico que se considera como estándar de oro es el procedimiento de Bentall y De Bono.<sup>66</sup>

Respecto a las recomendaciones del ejercicio, estas deben realizarse de manera individual, en general, los pacientes con SM deben evitar deportes de contacto, extenuantes y especialmente actividades isométricas que involucren la maniobra de Valsalva. La mayoría de los pacientes puede y debe participar en actividades aeróbicas moderadas.

El embarazo en la mujer con SM se asocia con aumento del riesgo cardiovascular, con la mayoría de las complicaciones aórticas (dilatación progresiva y disección que ocurren en el tercer trimestre o en el periodo posparto temprano), el riesgo de complicaciones de la raíz aórtica aumenta cuando el diámetro es mayor a 4 cm durante el embarazo.<sup>66</sup>

Una evaluación oftalmológica anual con la finalidad de detectar ectopia lentis, catarata, glaucoma y desprendimiento de retina es esencial. Se requiere de una temprana monitorización y refracción agresiva para niños con SM en quienes se desea prevenir la ambliopía. Las indicaciones para la extracción quirúrgica del cristalino incluyen opacidad del cristalino con pobre agudeza visual, anisometropía o error en la refracción no susceptible de corrección óptica, luxación completa y glaucoma o uveítis inducidas de forma secundaria.<sup>33,39</sup>

Las manifestaciones esqueléticas, escoliosis y deformidades torácicas deben tratarse de acuerdo a las guías de tratamiento ortopédicas.<sup>27,45</sup>

Se debe realizar un seguimiento regular incluyendo estudio de imagen cardiovascular anual y evaluación oftalmológica en pacientes con fenotipo MASS, MVPS y ELS, monitorizando el diámetro aórtico y el grado de insuficiencia mitral a través del tiempo, así como un cuidadoso seguimiento cardiovascular en niños con potencial SM o trastornos indiferenciados del tejido conectivo.<sup>2,3,4,66</sup>

#### **IV. JUSTIFICACIÓN.**

Recientemente han sido publicados nuevos criterios del síndrome de Marfan que no han sido aplicados sistemáticamente en población mexicana. Dado que nuestro hospital es un centro de referencia nacional, el conocer el valor del diagnóstico de estos criterios en nuestra población es de utilidad para la mejor evaluación de estos pacientes, así como para la planeación de procedimientos quirúrgicos en caso de una grave y/o rápida afectación cardiovascular.

En el Departamento de Reumatología se han recopilado de manera sistemática los datos con pacientes con síndrome de Marfan al momento del diagnóstico inicial con los criterios de Ghent 1996, por lo que la aplicación de los nuevos criterios de Ghent 2010 a estos pacientes es de utilidad para confirmar el diagnóstico o establecer diagnósticos diferenciales de acuerdo a la reciente literatura. En algunos casos seleccionados con manifestaciones clínicas graves con rápida progresión cardiovascular, o por el contrario con características limítrofes de otras enfermedades con fenotipo marfanoide, el conocer el genotipo particular del paciente aportará datos para un mejor diagnóstico y planeación de cirugía en caso necesario.

## **V. OBJETIVOS.**

### **A. PRIMARIO**

- 1) Establecer la concordancia entre los diferentes criterios de síndrome de Marfan revisados de Ghent de 2010 en una cohorte de pacientes con síndrome de Marfan de acuerdo a los criterios de Ghent de 1996 en un centro de referencia.

### **B. SECUNDARIOS.**

- 1) Establecer la concordancia entre los diferentes criterios de síndrome de Marfan revisados de Ghent de 2010 en una cohorte de pacientes con síndrome de Marfan de acuerdo a los criterios de Ghent de 1996 en población adulta ( $\geq 20$  años de edad) en un centro de referencia.
- 2) Establecer la concordancia entre los diferentes criterios de síndrome de Marfan revisados de Ghent de 2010 en una cohorte de pacientes con síndrome de Marfan de acuerdo a los criterios de Ghent de 1996 en población pediátrica ( $< 20$  años de edad) un centro de referencia.
- 3) Aplicar los nuevos criterios de Ghent de 2010 a la cohorte de pacientes con SM que se han evaluado en nuestro departamento con la finalidad de confirmar el diagnóstico o en su caso establecer los diagnósticos diferenciales de acuerdo a la literatura actual.

## **VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la concordancia de los criterios previos de 1996 vs los criterios revisados de Ghent 2010 en población mexicana?

## **VII. HIPÓTESIS.**

- A. Nula: No existe concordancia entre los criterios de 1996 y los criterios revisados del síndrome de Marfan en la población mexicana.
  
- B. Alterna: Existe algún grado de concordancia entre los criterios de 1996 y los criterios revisados de 2010 del síndrome de Marfan en población mexicana.



## VIII. METODOLOGÍA.

### A. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo de una cohorte ambilectiva.

### B. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

#### 1) Población objetivo:

Pacientes con sospecha de síndrome de Marfan.

#### 2) Población elegible.

Pacientes con sospecha de síndrome de Marfan que acuden al Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

#### 3) Grupos para concordancia:

Ghent 1996: Pacientes con registros completos con diagnóstico de síndrome de Marfan con los criterios de Ghent 1996.

Ghent 2010: Pacientes con registros completos con diagnóstico de síndrome de Marfan con los criterios de Ghent 2010.

#### 4) Criterios de inclusión:

-Pacientes con sospecha de síndrome de Marfan.

-El consentimiento informado por escrito no fue necesario dado que se trató de una revisión de expedientes y de valoraciones clínicas asistenciales de rutina de nuestro departamento protegiendo la información confidencial del paciente en todo momento. Este estudio no incluye alguna maniobra o intervención de riesgo para el paciente.

5) Criterios de Exclusión:

- Registro incompleto de la valoración inicial de SM.

6) Criterios de eliminación:

- Expediente clínico dado de baja en el archivo del hospital.

### C. TAMAÑO MUESTRAL

Se realizó un muestreo consecutivo por conveniencia. Se incluyeron los registros de pacientes con diagnóstico confirmado o sospechoso de síndrome de Marfan valorados en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez que fueron valorados desde 1989. Este estudio fue factible y viable, dado que para el seguimiento asistencial de estos pacientes sólo se requirieron radiografías, ecocardiograma, tomografía y/o resonancia magnética, estudios con los que ya cuentan los pacientes. La fuerza de la validez externa radica en que el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez es un centro de concentración con experiencia en el diagnóstico y manejo, tanto médico como quirúrgico, de los pacientes con síndrome de Marfan.

### D. ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES

1) Variable independiente:

Estándar de oro: Pacientes con síndrome de Marfan que cumplen tanto los criterios de 1996 y 2010 de Ghent o bien cumplen uno de los criterios y tienen mutación confirmada del síndrome de Marfan.

2) Variable dependiente:

Pacientes que solo cumplen criterios de Marfan de acuerdo a los criterios de Ghent de 1996.

Pacientes que solo cumplen criterios de Marfan de acuerdo a los criterios de Ghent de 2010.

3) Variables confusoras:

Síndrome de Marfan incompleto: alta sospecha de síndrome de Marfan que no alcanza a cumplir los criterios de Ghent.

Fibrilinoopatías no Marfan: Pacientes con sospecha de síndrome de Marfan que corresponden a otros síndromes de diagnóstico diferencial como el síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Shprintzen-Goldberg, aracnodactilia congénita contracturada, síndrome de Weill-Marchesani, síndrome de ectopia lentis, homocistinuria, síndrome aneurismático torácico familiar, síndrome de tortuosidad arterial, o bien Ehlers-Danlos.

## E. TÉCNICAS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

- 1) Criterios de Ghent 1996 para diagnóstico de síndrome de Marfan.
- 2) Criterios de Ghent 2010 para diagnóstico de síndrome de Marfan.
- 3) Criterios de Beighton para hiper movilidad articular.

## F. MÉTODOS

- 1) Se incluyeron los registros de pacientes valorados en la consulta externa del Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con la sospecha de síndrome de Marfan. La recolección sistemática de

las características clínicas de los pacientes con los criterios de Marfan de 1996 inició desde el año 1989, con la información de esos registros, se actualizaron los registros con los criterios de 2010 en forma retrospectiva. A partir de noviembre de 2010 a los pacientes que acudieron de manera inicial para valoración se les aplicaron los criterios de 1996 y de 2010 para síndrome de Marfan. Se consideró como principal desenlace el diagnóstico “sí” o “no” tanto por los criterios de 1996 como los del 2010.

2) Para su análisis y comparación la cohorte fue dividida en dos grupos: pacientes con edad igual o mayor a 20 años y pacientes menores de 20 años, esto de acuerdo a los criterios de Ghent 2010 donde se hace esta diferencia para el empleo del valor Z referente a la medición de la dilatación de la raíz aórtica. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a los nuevos criterios como casos confirmados, casos probables (incluyendo a los pacientes algún diagnóstico diferencial de los establecidos en los nuevos criterios como fenotipo MASS, MVPS, ELS, SGS, LDS, vEDS, FTAA, BAV, etc.; con antecedente familiar directo y pacientes en quien aún faltaba algún estudio complementario de gabinete para su evaluación completa) y casos descartados.

3) Análisis estadístico.

Los datos se expresan en promedio  $\pm$  desviación estándar para variables numéricas y en proporciones o porcentajes para variables cualitativas en el análisis descriptivo de los pacientes. Se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de los datos. La comparación entre cada uno de los

elementos de los criterios de 1996 y de 2010 para síndrome de Marfan en los pacientes menores y mayores de 20 años se llevo a cabo con la prueba T en el caso de variables cuantitativas con distribución normal y con prueba U de Mann-Whitney para variables cualitativas dado que la distribución de todas ella fue diferente a la normal.

La concordancia entre los criterios para síndrome de Marfan de 1996 y de 2010 se evaluó con el índice de kappa para todos los pacientes, para los pacientes menores de 20 años y para los pacientes con edad igual o mayor a 20 años de manera independiente. Se consideró una significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$ .

## **IX. RESULTADOS**

Se realizaron 172 valoraciones con sospecha de síndrome de Marfan desde noviembre de 1989 hasta junio 2010, de las cuales 150 (87.2%) contaban con registros completos y verificables en el expediente clínico vigente y 22 (12.8%) fueron descartadas por no tener registros completos o porque sólo se contaba con una sola valoración. En los casos de defunción se incluyeron los registros que continuaban con un expediente clínico vigente para la verificación de los datos.

En el subgrupo de pacientes adultos se estudiaron 114 pacientes, 54 (47.4%) mujeres y 60 (52.6%) hombres, el promedio de edad fue de  $34.8 \pm 10.6$  años, siendo el principal lugar de origen la región centro del país (50.9%). Las características físicas generales mostraron una talla promedio de  $173.6 \pm 13.5$  cm, el peso promedio fue de  $72.12 \pm 15.21$  kg y la brazada promedio de  $193.4 \pm 16.7$  cm, el resto de las características antropométricas se señalan en la tabla 1 así como el promedio de la relación brazada/talla y segmento superior/segmento inferior. El número total promedio de criterios de Beighton para hipermovilidad fue  $4.6 \pm 2.5$  y se cumplieron criterios de hipermovilidad ( $>4$  criterios de Beighton) en 78 pacientes (68.4%), el criterio de Beighton que se encontró con mayor frecuencia fue la dorsiflexión pasiva del quinto dedo a  $90^\circ$  de la mano derecha en 93 pacientes (81.6%) y el que presentó con menor frecuencia fue la capacidad de tocar el piso con ambas palmas en 7 pacientes (6.1%). El número total promedio de criterios músculo-esqueléticos mayores fue  $2.94 \pm 1.6$  y el que se presentó con mayor frecuencia fue el signo del pulgar y/o signo de la muñeca

en 86 pacientes (75.4%). Para los criterios músculo-esqueléticos menores el número promedio fue  $2.6 \pm 1.1$ , siendo la facies características el criterio encontrado con mayor frecuencia en 97 pacientes (85.1%). El criterio ocular mayor (ectopia lentis) se encontró en 53 pacientes (47.3%) y en relación a los criterios menores del sistema ocular la córnea plana y el aumento en la longitud axial del globo ocular fueron hallazgos raros, siendo el más frecuente el iris hipoplásico en 8 pacientes (7.1%). El promedio total de criterios mayores del sistema cardiovascular fue  $0.7 \pm 0.6$  y el más frecuentemente encontrado fue la dilatación de la aorta ascendente involucrando los senos de Valsalva en 79 pacientes (69.3%) con un diámetro promedio de  $40.7 \pm 30.5$  mm. De los criterios cardiovasculares menores, el prolapso de la válvula mitral se encontró en el 53.5% de los pacientes seguido de dilatación o disección de la aorta descendente torácica o abdominal antes de los 50 años en el 10.5% de los casos con un diámetro promedio de  $6.8 \pm 21.6$  mm. Referente a la afectación del sistema pulmonar, se encontró neumotórax espontáneo en 4.4% de los pacientes y bulas apicales en 2.6% de los casos. En el sistema tegumentario se encontró que las estrías atróficas estaban presentes en 58.8% de los pacientes y solamente un paciente presentó hernias recurrentes (0.9%). La ectasia dural como criterio mayor se encontró en 30.7% de los pacientes. Para el establecimiento de los criterios de Ghent 2010, la calificación sistémica promedio que se encontró fue de  $7.3 \pm 3.4$ , el antecedente familiar de la enfermedad estuvo presente en el 34.2% de los pacientes. De acuerdo a los criterios de Ghent de 1996, el diagnóstico se estableció en 74.6% de los casos (42.1% casos índice y 32.5% casos familiares) mientras que de acuerdo a los criterios de Ghent 2010, el diagnóstico se estableció en 64% de los casos, siendo la condición más

frecuente de diagnóstico la calificación sistémica  $>7$  + historia de síndrome de Marfan (28.1%).

En relación al subgrupo de pacientes menores de 20 años, se estudiaron 36 pacientes, 20 (55.6%) mujeres y 16 (44.4%) hombres, el promedio de edad fue de  $14.5 \pm 3.7$  años, siendo el principal lugar de origen la región centro del país (50%). Las características físicas generales mostraron una talla promedio de  $165.1 \pm 22$  cm, el peso promedio fue de  $52.7 \pm 18.6$  kg y la brazada promedio de  $168.7 \pm 25.4$  cm. El número total promedio de criterios de Beighton para hipermovilidad fue  $6.03 \pm 2.3$  y se cumplieron criterios de hipermovilidad ( $>4$  criterios de Beighton) en 30 pacientes (83.3%), el criterio de Beighton que se encontró con mayor frecuencia fue la dorsiflexión pasiva del quinto dedo a  $90^\circ$  de la mano izquierda en 32 pacientes (88.9%) y el que se presentó con menor frecuencia fue la capacidad de tocar el piso con ambas palmas en 4 pacientes (11.1%). Al igual que en los adultos, los resultados de la valoración radiográfica en relación a coxa valga se han tomado con cautela ya que no se encontraron disponibles las radiografías previas a la digitalización del expediente electrónico. El número total promedio de criterios músculo-esqueléticos mayores fue  $3.1 \pm 1.4$  y el que se presentó con mayor frecuencia fue el signo del pulgar y/o signo de la muñeca en 33 pacientes (91.7%). Para los criterios músculo-esqueléticos menores el número promedio fue  $2.9 \pm 0.7$ , siendo la facies características el criterio encontrado con mayor frecuencia en 33 pacientes (91.7%). El criterio ocular mayor (ectopia lentis) se encontró en 12 pacientes (33.3%) y en relación a los criterios menores del sistema ocular la córnea plana y el aumento en la longitud axial del globo ocular fueron hallazgos extremadamente raros, siendo el más frecuente el iris hipoplásico en 3



pacientes (8.3%). El promedio total de criterios mayores del sistema cardiovascular fue  $0.6 \pm 0.4$  y el más frecuentemente encontrado fue la dilatación de la aorta ascendente involucrando los senos de Valsalva en 22 pacientes (61.1%) con un diámetro promedio de  $28.4 \pm 18.3$  mm. De los criterios cardiovasculares menores, el prolapso de la válvula mitral se encontró en el 61.1% de los pacientes. Referente a la afectación del sistema pulmonar, en ningún caso se documentó neumotórax espontáneo ni bulas apicales. En el sistema tegumentario se encontró que las estrías atróficas estaban presentes en 36.1% de los pacientes y solamente dos pacientes presentaron hernias recurrentes (5.6%). La ectasia dural como criterio mayor se encontró en 34.3% de los pacientes. Para el establecimiento de los criterios de Ghent 2010, la calificación sistémica promedio que se encontró fue de  $8.4 \pm 32.9$ , el antecedente familiar de la enfermedad estuvo presente en el 55.6% de los pacientes. De acuerdo a los criterios de Ghent de 1996, el diagnóstico se estableció en 61.1% de los casos (11.1% casos índice y 50% casos familiares) mientras que de acuerdo a los criterios de Ghent 2010, el diagnóstico se estableció en 63.9% de los casos, siendo la condición más frecuente de diagnóstico la calificación sistémica  $>7$  + historia de síndrome de Marfan (47.2%).

En general y tomando en cuenta a los dos grupos de pacientes, se confirmó el diagnóstico de SM en 98 (65.3%) pacientes de acuerdo a los criterios de Ghent 2010 y se descartó definitivamente en 21 (14%) casos; se clasificaron 31 pacientes como casos probables de SM para mantener seguimiento en su evolución, encontrándose 8 (5.3%) pacientes con fenotipo MVPS, 8 (5.3%) pacientes con fenotipo MASS, 4 (2.6%) pacientes con ELS, 2 (1.33%) pacientes con vEDS, 2 (1.33%) pacientes con SGS versus homocistinuria y 7 (4.7%) pacientes con síndrome de hipermovilidad y

antecedente familiar directo de la enfermedad. En relación al tratamiento quirúrgico, este se realizó en 36.8% de los pacientes mayores de 20 años y 19.4% de los menores de 20 años; en 25 pacientes se realizó tratamiento quirúrgico mediante cirugía De Bentall y De Bono y en 2 pacientes se realizó procedimiento De Tirone David, en 3 pacientes se realizó tratamiento quirúrgico de complicaciones esqueléticas (pectum excavatum, escoliosis). Se encontró defunción en 9 pacientes, 6.1% de los pacientes mayores de 20 años y 5.6% en los pacientes menores de 20 años.

La concordancia de los criterios de 1996 y 2010 para el diagnóstico de SM fue buena considerando a todos los pacientes y considerando al grupo de pacientes adultos. El índice de kappa considerando a todos los pacientes fue de 0.773 ( $p < 0.0001$ ) y para los pacientes adultos de 0.715 ( $p < 0.0001$ ) como se muestra en la tabla 2 y 3. La concordancia de estos criterios en los pacientes menores de 20 años fue muy buena (índice de kappa de 0.941,  $p < 0.0001$ ) como se puede ver en la tabla 4.

## **X. DISCUSIÓN.**

Recientemente se han revisado los criterios clínicos para el diagnóstico de SM en la nosología de Ghent 2010. La evaluación diagnóstica de SM es compleja debido a que las manifestaciones son dependientes de la edad, la presentación clínica es variable, el acceso al diagnóstico genético por métodos de biología molecular no es clínicamente práctico y el diagnóstico diferencial es amplio.<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

En nuestro estudio analizamos dos grupos considerando 20 años de edad como límite para dividir nuestra población total. Esa edad es la considerada en los nuevos criterios de Ghent de 2010 para la evaluación de los pacientes, se considera al criterio cardiovascular diferente antes y después de los 20 años. En nuestro estudio los pacientes mayores de 20 años (76% de los casos) y de acuerdo a la nueva nosología, encontramos que de los criterios músculo-esqueléticos mayores, el dato más frecuente fue el signo de la muñeca y/o el signo del pulgar, este dato fue más frecuente en pacientes menores de 20 años (91.7 vs 75.4%) permaneciendo en gran medida como una manifestación objetiva y fácilmente valorable junto con la relación de segmentos y brazada/talla que estuvieron presentes en un 67% en ambos grupos.<sup>4,5,7,14</sup> Los criterios músculo-esqueléticos de hiper movilidad articular (criterios de Beighton > 4) fueron más frecuentes en los pacientes menores de 20 años (83.3 vs 68.4%), siendo el dato más frecuente la flexión del quinto dedo a 90 grados tanto en pacientes adultos como menores de 20 años, estos datos son acordes a la literatura donde se ha descrito que la hiper movilidad articular es común, reportándose en un 85% de pacientes menores de

18 años y 56% de pacientes adultos.<sup>13,26,27,32,36</sup> La escoliosis y/o espondilolistesis fue un criterio músculo-esquelético mayor que se encontró principalmente en pacientes mayores de 20 años (44 vs 22%). El número promedio de criterios músculo-esqueléticos mayores en ambos grupos de pacientes fue de 3, de ahí la importancia de la exploración de este sistema ya que su afectación se considera con al menos un criterio.<sup>12,41</sup>

Previamente no se ha informado de coxa valga en pacientes con SM. De manera intencionada se buscó en nuestra población, en un estudio previo de una cohorte mexicana se encontró una incidencia de 73.4%<sup>6,7,38</sup>, en nuestro estudio la incidencia fue del 20% aunque hemos tomado este dato con reserva debido a que no se logró recuperar el archivo radiográfico completo durante la transición al expediente electrónico.

En general, los criterios músculo-esqueléticos menores tuvieron datos similares en ambos grupos de pacientes, el hallazgo más frecuente fue la facies característica en más del 90% de los casos.

Las complicaciones cardiovasculares son responsables de la gran mayoría de muertes prematuras en este síndrome; sin embargo, una detección y tratamiento oportunos impactan de manera profunda en la mortalidad más aun, se ha demostrado que el manejo profiláctico con  $\beta$ -bloqueadores es superior en términos de supervivencia al tratamiento instaurado una vez que la dilatación aórtica ha iniciado. La elevada frecuencia de aneurismas aórticos quirúrgicos sugiere que no se está haciendo el diagnóstico de manera oportuna; a pesar de esto, la corrección por técnica De Bentall y DeBono ofrece buenos resultados (supervivencia postquirúrgica del 92%).<sup>35,60,66</sup> El

criterio cardiovascular mayor que se encontró con mayor frecuencia en ambas poblaciones fue la dilatación de la aorta ascendente en más del 60% de los casos. Se confirma en este estudio que en la población infantil el prolapso y la insuficiencia de la válvula mitral son las manifestaciones cardíacas más frecuentes junto con la dilatación de la aorta ascendente (61.1%), mientras que en la población adulta la dilatación e insuficiencia de la válvula aórtica predominan sobre la afectación valvular mitral (70 vs 60%) que es el criterio cardiovascular menor encontrado con mayor frecuencia.<sup>37,45,56,57</sup>

Considerando que el 63% de nuestros pacientes presentó afección de dos o más válvulas, podemos inferir que la afección del SM involucra todo el tejido endocárdico más que a una sola válvula, llevando a compromiso multivalvular.<sup>3,4,46,52</sup>

Se ha reportado en la literatura<sup>23,37</sup> que los hallazgos oculares en el SM incluyen ectopia lentis bilateral (40-56%), miopía (28%) y desprendimiento de retina (0.78%), en nuestro estudio encontramos ectopia lentis como criterio ocular mayor en 33.3% de los pacientes menores de 20 años y en 47.3% de los pacientes adultos.

La ectasia dural es una dilatación anómala del saco dural que se localiza generalmente en la porción más caudal de la columna lumbosacra, en el sitio de mayor presión del líquido cefalorraquídeo; se ha postulado que la deficiencia de fibrilina produce alteraciones en el tejido conectivo y debilitamiento del saco dural, lo que condiciona la ectasia en pacientes con SM. Existe una asociación bien documentada entre ectasia dural y lumbalgia; la incidencia de ectasia en pacientes con SM y lumbalgia es de 76%, mientras que en SM sin lumbalgia alcanza solo un 41%; otras consecuencias son síntomas neurológicos por tracción o compresión, erosiones óseas y meningocele anterior.<sup>12,16,45,58,60</sup> En el presente estudio la ectasia dural es un dato que hemos

tomado con limitaciones debido a la falta de acceso a los estudios radiográficos previos y a que actualmente se utilizan estudios complementarios más objetivos como la TC y RM, nosotros encontramos este dato presente en 30% de los pacientes, sin embargo, es un dato que debe buscarse sistemáticamente, especialmente si los pacientes aquejan lumbalgia. En casos de dolor o compromiso neurológico, la laminectomía posterior ofrece buenos resultados.

A nivel pulmonar la afectación fue rara en nuestro estudio encontrándose datos de neumotórax espontáneo y/o bulas apicales en menos del 5% de los casos.

En piel y tegumentos, la presencia de estrías atróficas fue un dato frecuente, principalmente en pacientes adultos (58.8 vs 36.1%).

El escrutinio genético es un método muy costoso, de difícil acceso y con poca aplicabilidad clínica para el diagnóstico de SM. La frecuencia de antecedente familiar en nuestra población está en concordancia con lo informado para otras poblaciones, llamando la atención que fue un dato más frecuente en la población menor de 20 años (55.6 vs 34.2%).<sup>3,4,6,49</sup>

El diagnóstico de SM de acuerdo a los criterios anteriores de 1996 se estableció con mayor frecuencia en la población adulta (75% adultos vs 61% niños) y con la misma frecuencia cuando se aplicaron los criterios de la nosología de Ghent 2010 (64% en ambas poblaciones). De acuerdo a estos nuevos criterios la condición de diagnóstico más frecuente en ambos grupos de pacientes fue la historia familiar de SM con una calificación sistémica mayor o igual a 7 (47.2% en los pacientes menores de 20 años y 28.1% en los adultos mayores de 20 años). En la literatura se ha reportado previamente en análisis de datos retrospectivos una concordancia del 90% con la

aplicación de los criterios anteriores y los más recientes considerando otras poblaciones.<sup>2,3,5,6</sup> La concordancia entre los criterios de 1996 y los de 2010 encontrada en nuestro estudio fue buena considerando a toda la población en general y a los pacientes adultos. La concordancia es muy buena cuando se toman en cuenta sólo a los pacientes menores de 20 años.

Los nuevos criterios permiten establecer la posibilidad de diagnósticos diferenciales y la intencionalidad de mantener un seguimiento estricto en búsqueda de nuevos datos que confirmen o descarten definitivamente el diagnóstico de SM. En nuestro estudio y con la aplicación de estos criterios clasificamos como casos probables 31 casos, encontrándose 5.3% pacientes con fenotipo MVPS, 5.3% pacientes con fenotipo MASS, 2.6% con ELS, 1.33% con vEDS, 1.33% con SGS versus homocistinuria 4.7% con síndrome de hiperactividad y antecedente familiar directo de la enfermedad. Estos datos deberán ser corroborados con estudios prospectivos futuros con la aplicación de estos nuevos criterios.<sup>3,6,18,27,29,36</sup>

Las limitaciones de este estudio radican en el hecho de que parte de la recolección de los datos de los criterios del 2010 se realizaron de manera retrospectiva y no se pudieron verificar las imágenes de los estudios radiográficos previos a 2006. Sin embargo, estos datos o sus mediciones sí se registraron en el expediente clínico de cada paciente.

Otra de las limitaciones es que de manera habitual en la práctica clínica no se dispone de las técnicas de biología molecular para la realización del diagnóstico de SM, por ello es que la condición 2 y 4 de los nuevos criterios de SM de 2010 fueron excluidas del

análisis, sólo hubo un paciente pediátrico que acudió a la valoración inicial en nuestro instituto con el genotipo determinado en medio particular.



## **XI. CONCLUSIONES.**

El SM es la forma más común de síndromes aneurismáticos aórticos y se asocia a una alta morbilidad y mortalidad en pacientes sin tratamiento, el diagnóstico continúa siendo esencialmente clínico, aunque las pruebas genéticas pueden ser de valiosa ayuda en casos seleccionados. Los avances en el entendimiento molecular y genético han cambiado la definición tradicional de la enfermedad dándole importancia como un trastorno estructural del tejido conectivo.

El SM tiene una alta variabilidad en su presentación clínica, la sistematización de acuerdo a los nuevos criterios de Ghent de 2010 permite un método de fácil acceso, ordenado y con una buena concordancia en comparación con los criterios anteriores de 1996. Es importante conocerlos con la finalidad de detectar tempranamente las complicaciones y ofrecer el mejor tratamiento, el abordaje y el seguimiento deben ser multidisciplinarios.

Con el advenimiento de estos nuevos criterios ahora es posible explotar en cuanto a diagnóstico y seguimiento al grupo de pacientes que si bien no cumplen todos los criterios de SM, pueden ser clasificados como probables, realizarse un diagnóstico diferencial y establecer una estrecha vigilancia de la evolución. No debemos olvidar que los pacientes menores de 20 años significan un reto diagnóstico, hemos visto que la concordancia en este subgrupo de pacientes parece ser mejor y nos brinda la oportunidad de brindarles un seguimiento oportuno.

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes de acuerdo a los criterios de Marfan de 1996 y de 2010 considerando pacientes menores y mayores de 20 años (n = 150).

	Pacientes menores de 20 años n = 36	Pacientes con edad igual o mayor a 20 años n = 114	<i>p</i>
Edad (años)	14.5 ± 3.7	34.8 ± 10.6	<0.0001
Género femenino/masculino	20 (55.6%) / 16 (44.4%)	54 (47.4%) / 60 (52.6%)	0.393
Lugar de origen			0.930
Distrito federal	13 (36.1%)	40 (35.1%)	
Centro de México	18 (50%)	58 (50.9%)	
Norte de México	1 (2.8%)	4 (3.5%)	
Sur de México	4(11.1%)	12 (10.5%)	
Peso (Kg)	52.7 ± 18.6	72.12 ±15.21	<0.0001
Talla (cm)	165.1 ± 22	173.6 ± 13.5	0.007
Brazada (cm)	168.7 ± 25.4	193.4± 16.7	0.007
Relación brazada/talla	1.01 ± 0.05	1.02 ± 0.06	0.336
Segmento superior	76.9 ± 9.5	81.9 ± 8.2	0.006
Segmento inferior	88.4 ± 15.6	91.5 ± 8.4	0.124
Relación segmento superior/segmento inferior	0.88 ± 0.1	0.89 ± 0.09	0.832
Hipermovilidad (>4 criterios de Beighton)	30 (83.3%)	78 (68.4%)	0.083
Número total de criterios de Beighton	6.03 ± 2.3	4.6 ± 2.5	0.004
Flexión de la 5ª MTC derecha a 90°	30 (83.3%)	93(81.6%)	0.812
Flexión de la 5ª MTC izquierda a 90°	32 (88.9%)	90 (78.9%)	0.183
Flexión del pulgar derecho sobre el antebrazo	23 (63.9%)	55 (48.2%)	0.103
Flexión del pulgar izquierdo sobre el antebrazo	23 (63.9%)	56 (49.1%)	0.123
Hiperextensión del codo derecho > 10°	25(69.4%)	53 (45%)	0.017
Hiperextensión del codo izquierdo > 10°	25 (69.4%)	55 (48.2%)	0.027
Hiperextensión de rodilla derecha > 10°	27 (75%)	59 (51.8%)	0.014
Hiperextensión de rodilla izquierda > 10°	28 (77.8%)	60 (52.6%)	0.008
Toca el piso con ambas manos	4 (11.1%)	7 (6.1%)	0.320
Coxa valga (ángulo >135°)	8 (22.2%)	22 (19.3%)	0.669
Pectum carinatum	11 (30.6%)	26 (22.8%)	0.349
Pectum excavatum que requiere cirugía	3 (8.3%)	4 (3.5%)	0.233
Relación segmento superior/inferior <0.89 o Relación brazada/talla >1.05	25 (69.4%)	76 (66.7%)	0.757
Steinberg o Walker-Murdoch	33 (91.7%)	86 (75.4%)	0.037
Escoliosis > 20° o espondilolistesis	8 (22.2%)	50 (43.9%)	0.021
Reducción de la extensión de codos <170°	5 (13.9%)	8 (7%)	0.203
Desplazamiento medial del maléolo interno	22 (61.1%)	61 (53.5%)	0.425
Protrusión acetabular	6 (16.7%)	25 (21.9%)	0.498
Total de criterios musculoesqueléticos mayores	3.1 ± 1.4	2.94 ± 1.6	0.677
Pectum excavatum no quirúrgico	13 (36.1%)	40 (35.1%)	0.864
Hipermovilidad	30 (83.3%)	77 (67.5%)	0.069
Paladar ojival	29 (80.6%)	90 (78.9%)	0.836
Facies característica	33 (91.7%)	97 (85.1%)	0.313
Total de criterios musculoesqueléticos menores	2.9 ± 0.7	2.6 ± 1.1	0.281
Ectopia lentis	12 (33.3%)	53 (47.3%)	0.143
Total de criterios mayores de sistema ocular	0.3 ± 0.4	2.1 ± 1.3	0.127
Cornea plana	0 (0%)	2 (1.8%)	0.423
Incremento de la longitud axial del globo ocular	0 (0%)	3 (2.7%)	0.325
Iris hipoplásico o hipoplasia del músculo ciliar	3 (8.3%)	8 (7.1%)	0.803
Total de criterios menores de sistema ocular	0.08 ± 0.2	1 ± 0.9	0.666

Dilatación de la aorta ascendente involucrando senos de Valsalva	22 (61.1%)	79 (69.3%)	0.363
Dilatación de la aorta ascendente involucrando senos de Valsalva (mm)	28.4 ± 18.3	40.7 ± 30.5	0.009
Dilatación de la aorta ascendente involucrando senos de Valsalva (valor z)	2.3 ± 2.4	0.03 ± 0.1	<0.0001
Diseción de la aorta ascendente	0 (0%)	12 (10.5%)	0.043
Diseción de la aorta ascendente (mm)	0 ± 0	9.4 ± 28.2	0.043
Total de criterios mayores de sistema cardiovascular	0.6 ± 0.4	0.7 ± 0.6	0.254
Prolapso mitral con o sin regurgitación	22 (61.1%)	61 (53.5%)	0.425
Dilatación de la arteria pulmonar en ausencia de estenosis pulmonar u otra causa antes de 40 años de edad	2 (5.6%)	3 (2.6%)	0.396
Dilatación de la arteria pulmonar en ausencia de estenosis pulmonar u otra causa antes de 40 años (mm)	3.6 ± 17.1	0.7 ± 5.6	0.386
Dilatación de la arteria pulmonar en ausencia de estenosis pulmonar u otra causa antes de 40 años (valor z)	2.8 ± 16.7	0 ± 0	0.075
Calcificación del anillo mitral antes de los 40 años	0 (0%)	1 (0.9%)	0.574
Dilatación o diseción de la aorta descendente torácica o abdominal antes de los 50 años	0 (0%)	12 (10.5%)	0.043
Dilatación o diseción de la aorta descendente torácica o abdominal antes de los 50 años (mm)	0 ± 0	6.8 ± 21.6	0.035
Dilatación o diseción de la aorta descendente torácica o abdominal antes de los 50 años (valor z)	0 ± 0	0 ± 0	NA
Total de criterios menores de sistema cardiovascular	0.6 ± 0.5	0.6 ± 0.5	0.948
Neumotórax espontáneo	0 (0%)	5 (4.4%)	0.203
Bulas apicales	0 (0%)	3(2.6%)	0.327
Total de criterios menores pulmonares	0 ± 0	0.07 ± 0.3	0.162
Estrías atróficas	13 (36.1%)	67 (58.8%)	0.018
Hernias recurrentes o incisionales	2 (5.6%)	1 (0.9%)	0.253
Total de criterios menores de sistema tegumentario	0.4 ± 0.5	0.7 ± 0.6	0.012
Ectasia dural	12 (34.3%)	35 (30.7%)	0.864
Total de criterios mayores de duramadre	0.3 ± 0.4	3.78 ± 1.8	0.823
Calificación sistémica de los criterios de 2010	8.4 ± 2.9	7.3 ± 3.4	0.191
Aumento del diámetro de la aorta a nivel de senos de Valsalva de acuerdo a los criterios de 2010	22 (61.1%)	78 (68.4%)	0.419
Diámetro de la aorta a nivel de senos de Valsalva de acuerdo a los criterios 2010 (mm)	29.1 ± 17.7	40.4 ± 30.1	0.011
Diseción de raíz aortica	0 (0%)	11 (9.6%)	0.054
Diseción de raíz aortica (mm)	0 ± 0	8.1 ± 26.4	0.054
Ectopia lentis de acuerdo a criterios de 2010	12 (33.3%)	52 (45.6%)	0.182
Prolapso valvular de acuerdo a criterios de 2010	1 (2.8%)	62 (54.4%)	0.148
Historia familiar de síndrome de Marfan	20 (55.6%)	39 (34.2%)	0.023
Diagnóstico de síndrome de Marfan con los criterios de 1996	22 (61.1%)	85 (74.6%)	0.121
Caso índice	4 (11.1%)	48 (42.1%)	0.701
Familiar de caso	18 (50%)	37 (32.5%)	0.701

Diagnóstico de síndrome de Marfan con los criterios de 2010	23 (63.9%)	73 (64%)	0.987
Condición de diagnóstico 1	2 (5.6%)	25 (21.9%)	NA
Condición de diagnóstico 2	1 (2.8%)	0 (0%)	NA
Condición de diagnóstico 3	4 (11.1%)	31 (27.2%)	NA
Condición de diagnóstico 5	9 (25%)	21 (18.4%)	NA
Condición de diagnóstico 6	17 (47.2%)	32 (28.1%)	NA
Condición de diagnóstico 7	13 (36.1%)	30 (26.3%)	NA
Pacientes vivos / defunciones	34 (94.4%) / 2 (5.6%)	107 (93.9%) / 7 (6.1%)	.898
Tratamiento quirúrgico / No cirugía	7 (19.4%) / 29 (80.6%)	42 (36.8%) / 71 (62.3%)	.049

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se enlistan de acuerdo a los criterios de Marfan de 1996 y se indican los que corresponden a los criterios de 2010. Los datos se expresan en promedios y desviaciones estándares para las variables cuantitativas y en frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas. Se consideran diferencias estadísticamente significativas con un valor de  $p < 0.05$ . NA = no aplica.

		DIAGNÓSTICO DE MARFAN 2010		
		SÍ	NO	
DIAGNÓSTICO DE MARFAN 1996	SÍ	94 (62.7%)	13 (8.7%)	107 (71.3%)
	NO	2 (1.3%)	41 (27.3%)	43 (28.7%)
		96 (64%)	54 (36%)	150 (100%)
				TOTAL

**Tabla 2.** Distribución general de los criterios para SM de 1996 y 2010.

Tabla de 2 x 2 considerando a todos los pacientes (n=150) de acuerdo a los criterios de 1996 y 2010. Se estimó un índice de kappa de 0.773 ( $p < 0.0001$ ).

		DIAGNÓSTICO DE MARFAN 2010		
		SÍ	NO	
DIAGNÓSTICO DE MARFAN 1996	SÍ	72 (63.2%)	13 (11.4%)	85 (74.6%)
	NO	2 (0.9%)	41 (24.6%)	29 (25.4%)
		73 (64%)	41 (36%)	114 (100%)
				TOTAL

**Tabla 3.** Distribución de los criterios para SM de 1996 y 2010 en población adulta.

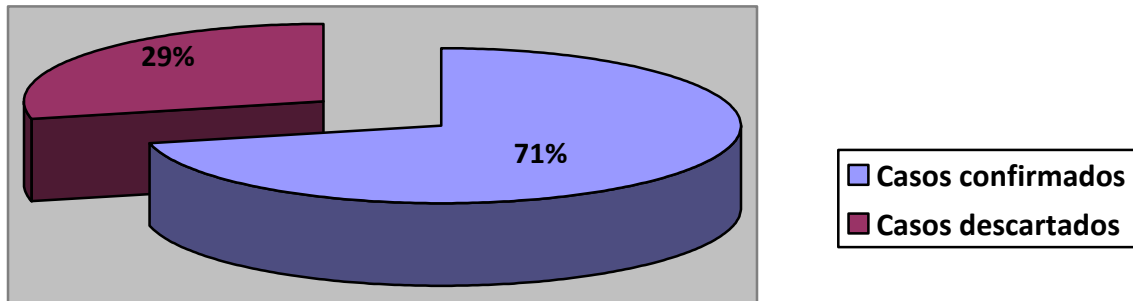
Tabla de 2 x 2 considerando a los pacientes con edad igual o mayor a 20 años (n=114) de acuerdo a los criterios de 1996 y 2010. Se estimó un índice de kappa de 0.715 ( $p < 0.0001$ ).

		DIAGNÓSTICO DE MARFAN 2010		
		SÍ	NO	
DIAGNÓSTICO DE MARFAN 1996	SÍ	22 (61.1%)	0 (0%)	22 (61.1%)
	NO	1 (2.8%)	13 (36.1%)	14 (38.9%)
		23 (63.9%)	13 (36.1%)	36 (100%)
				TOTAL

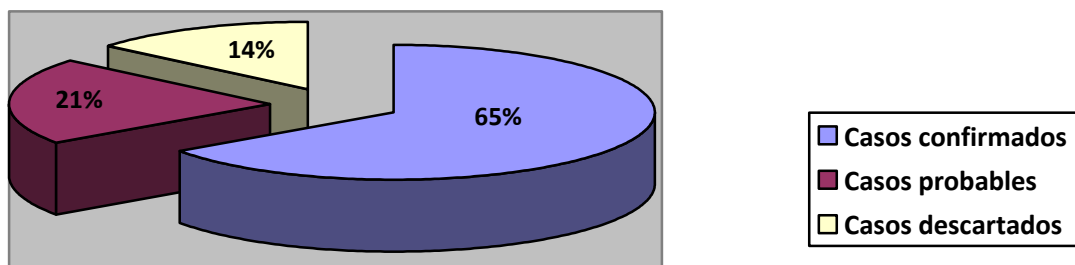
**Tabla 4.** Distribución de los criterios para SM de 1996 y 2010 en población infantil.

Tabla de 2 x 2 considerando a los pacientes con menos de 20 años de edad (n=36) de acuerdo a los criterios de 1996 y 2010. Se estimó un índice de kappa de 0.941 ( $p < 0.0001$ ).

a)



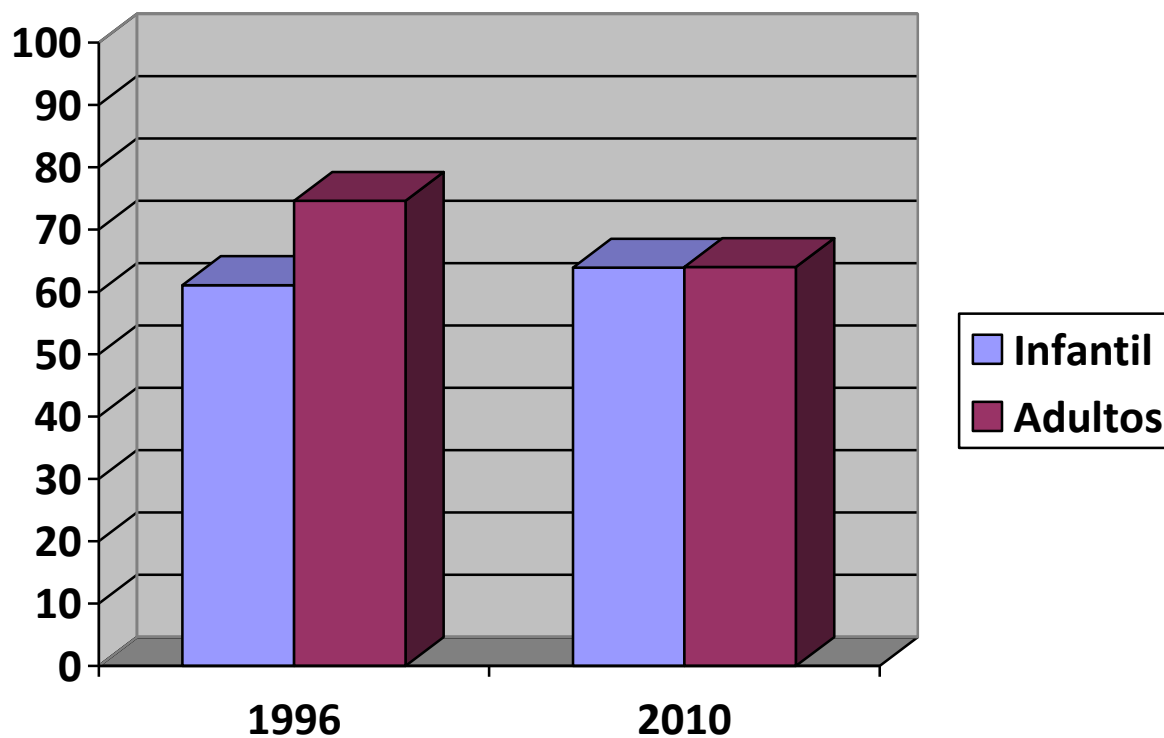
b)



**Figura 1.** Distribución general de pacientes de acuerdo a los criterios de Ghent 1996 y 2010, en la figura a) se representa a la población total utilizando los criterios de 1996 que se clasificaron como casos confirmados y descartados, en la figura b) de acuerdo a los criterios de Ghent 2010 se incluyen además los casos probables como parte del diagnóstico diferencial.

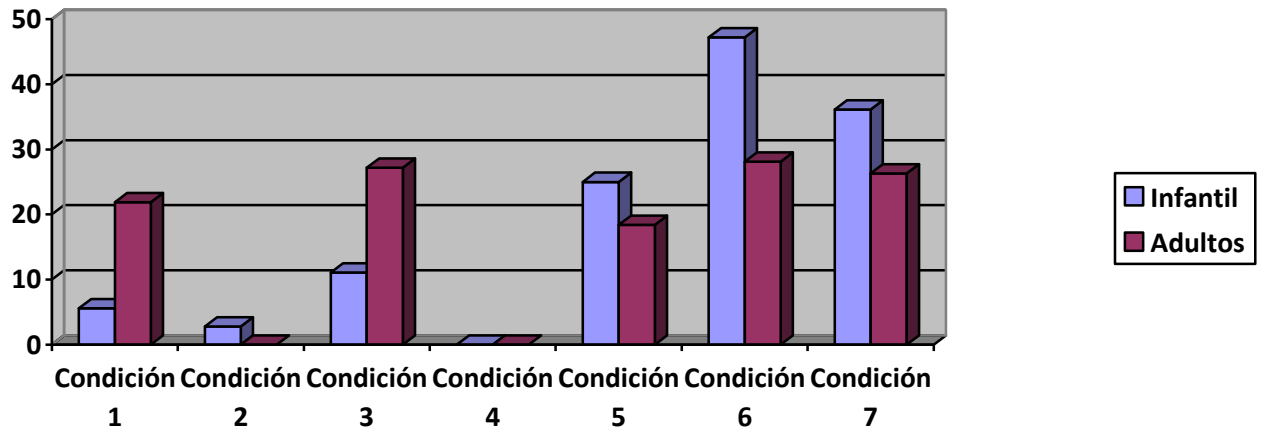


Pacientes (%)



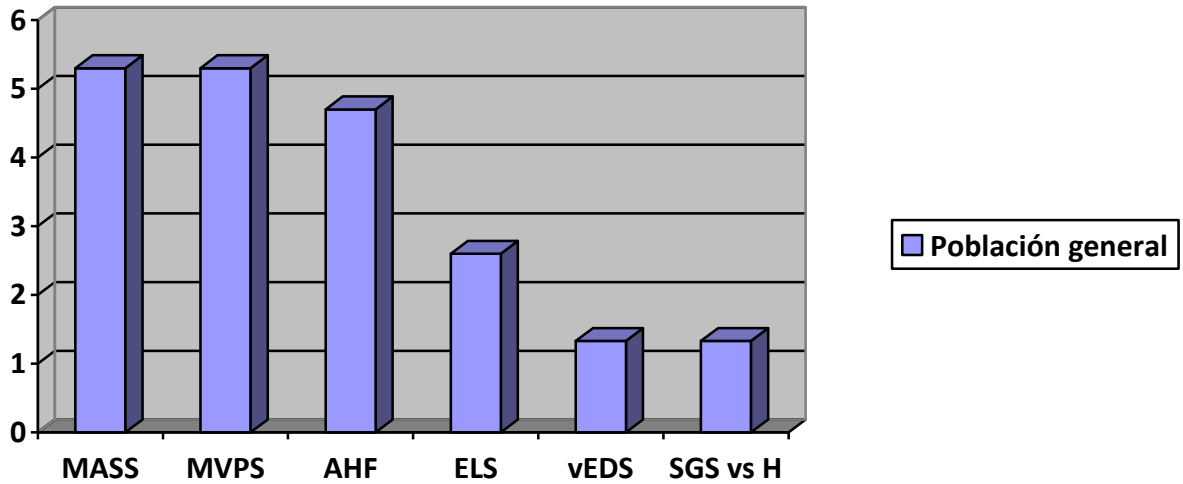
**Figura 2.** Gráfica comparativa aplicando los criterios de Ghent 1996 y 2010 en pacientes menores de 20 años (infantil) y pacientes  $\geq 20$  años (adultos). La concordancia fue buena en la población de pacientes adultos y fue muy buena cuando sólo se toma en consideración a los pacientes menores de 20 años.

Pacientes (%)



**Figura 3.** Condiciones de diagnóstico de acuerdo a los criterios de Ghent 2010. Tanto en pacientes menores de 20 años (infantil) como  $\geq 20$  años la condición de diagnóstico más frecuente fue la historia familiar de SM con una calificación sistémica mayor o igual a 7.

Pacientes (%)



**Figura 4.** Diagnóstico diferencial de SM de acuerdo a los criterios de Ghent de 2010. Estos casos han sido clasificados en el grupo de casos probables para mantener un adecuado seguimiento de su evolución, las entidades que se encontraron con mayor frecuencia tomando en cuenta ambos grupos de pacientes fueron el fenotipo MASS y MVPS.

Folio:

Nombre:  Nombre (s)  Apellido paterno  Apellido Materno

Fecha de Nacimiento:  DD-MMM-AAAA Edad:  Sexo:  Registro INC:

Nombre del padre/madre/tutor/ 1º representante legal:

Nombre de padre/madre/tutor/ 2º representante legal:

Teléfono:

Dirección:

Programación de citas (DD-MMM-AAAA):

Reumatología (Ghent revised):  Visita inicial:

(Toma de muestra):

Cardiopediatría(ECO):

Oftalmología (valoración):

Tomografía (cráneo-marfan):

Radiología (Rx columna dorsolumbarAP):

(Rx columna dorsolumbar lateral):

(Rx pelvis AP):

**Reumatología**

Peso:	<input type="text"/> kg	Dorsiflexión pasiva 5º dedo a 90°:	<input type="text"/>	Der	Izq
Talla:	<input type="text"/> cm	Aspecto flexor del pulgar a antebrazo:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Brazada:	<input type="text"/> cm	B/T:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Seg superior:	<input type="text"/> cm	Hiperextensión de codo a 10°:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Seg inferior:	<input type="text"/> cm	SS/SI:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Toca piso con ambas palmas:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		<b>Criterios de Beighton Total:</b>	<input type="text"/>		

**Mediciones Rx**

Distancia Interpeduncular:  mm (valor normal \_\_\_\_; mm nivel \_\_\_\_)

Diametro sagital:  mm (valor normal \_\_\_\_; mm nivel \_\_\_\_)

Ángulo cervico diafisario (coxa valga >130°) Derecha:  Izquierda:

**CRITERIOS DE GHENT 1996**

**Sistema músculo esquelético** para considerar involucrado este sistema se requieren **2M + 1m** o bien **1M + 2m**

**Mayores**

- Pectum carinatum
- Pectum excavatum que requiere cirugía
- Relación SS/SI < 0.89 \_\_\_\_ o Relación BT > 1.05 \_\_\_\_
- Signo Steinberg (pulgar) \_\_\_\_ o Signo Walker-Murdoch \_\_\_\_
- Escoliosis > 20° \_\_\_\_ o Espondilolistesis \_\_\_\_
- Reducción de la extensión de codos < 170°
- Desplazamiento medial del maléolo interno (tobillo valgo)
- Protrusión acetabular (Rx)

**Total**

**Menores**

- Pectum excavatum no quirúrgico
- Hiper movilidad articular (Criterios de Beighton)
- Paladar ojival \_\_\_\_ o Superposición dentaria \_\_\_\_
- Facies característica (con sólo uno cumple):  → { Dolicocefalia \_\_\_\_
- Hipoplasia malar \_\_\_\_
- Enoftalmos \_\_\_\_
- Retrognatia \_\_\_\_
- Fis. Parpeb. antimong \_\_\_\_

**Total**



**Sistema ocular** para considerar involucrado este sistema se requiere **1M** o bien **2m**

**Mayor**

- Ectopia Lentis

Total

**Menores**

- Cornea plana (Queratometría)  
 Incremento de la longitud axial del globo ocular (Ultrasonido)  
 Iris hipoplásico o hipoplasia del músculo ciliar que causa decremento de la miosis

Total

**Sistema cardiovascular** para considerar involucrado el sistema cardiovascular se requiere **1M** o bien **2m**

**Mayores**

- Dilatación de la aorta ascendente involucrando senos de Valsalva  
 Disección de la aorta ascendente

Total

**Menores**

- Prolapso mitral con o sin regurgitación  
 Dilatación de la arteria pulmonar en ausencia de estenosis pulmonar u otra causa antes de 40 años  
 Calcificación del anillo mitral antes de los 40 años  
 Dilatación o disección de la aorta descendente torácica o abdominal antes de los 50 años

Total

**Sistema pulmonar** para considerar involucrado este sistema se requiere **1m**

**Menores**

- Neumotórax espontáneo  
 Bulas apicales

Total

**Tegumentos** para considerar involucrada la piel se requiere **1m**

**Menores**

- Estrías atróficas no asociadas con cambios ponderales, embarazo o trauma repetitivo.  
 Hernias recurrentes o incisionales

Total

**Duramadre** para considerar involucrada la dura madre se requiere **1M**

**Mayor**

- Ectasia dural (TAC)

Total

**Historia familiar / Genética** para considerar involucrada la historia familiar/genética se requiere **1M**

**Mayores**

- Padre, hijo, hermano que reúne estos criterios diagnósticos de manera independiente.  
 Presencia de mutación en FBN1 conocida por causar síndrome de Marfan  
 Presencia de haplotipo cercano a FBN1, transmitido genéticamente, asociado con el diagnóstico de síndrome de Marfan en la familia

Total

Diagnóstico	Dx Caso índice	<input type="checkbox"/> Si la historia familiar no está involucrada, se requiere <b>1M</b> al menos en <b>2</b> sistemas diferentes e involucro de un <b>1m</b> en un tercer sistema <input type="checkbox"/> Si se detecta mutación que cause síndrome de Marfan se requiere <b>1M</b> en <b>1</b> sistema e involucro de <b>1m</b> en un segundo sistema
	Dx Familiar de caso	<input type="checkbox"/> Se requiere un <b>1M</b> en la historia familiar, <b>1M</b> en <b>1</b> sistema e involucro de <b>1m</b> de un segundo sistema

Diagnóstico síndrome de Marfan 1996:

SI  NO

## CRITERIOS REVISADOS DE GHENT 2010

En ausencia de historia familiar:

- |                            |  |   |   |                            |   |                            |  |
|----------------------------|--|---|---|----------------------------|---|----------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 1 | Diámetro Ao en senos de Valsalva ( $Z \geq 2$ ) o disección de raíz Ao | + | Ectopia lentis  | =                          | <b>Síndrome de Marfan*</b>  |                            |  |
| <input type="checkbox"/> 2 | Diámetro Ao en senos de Valsalva ( $Z \geq 2$ ) o disección de raíz Ao | + | Mutación típica de Fibrilina 1 <b>FBN1</b>                                      | =                          | <b>Síndrome de Marfan</b>   |                            |  |
| <input type="checkbox"/> 3 | Diámetro Ao en senos de Valsalva ( $Z \geq 2$ ) o disección de raíz Ao | + | Calificación sistémica ( $\geq 7$ )   | =                          | <b>Síndrome de Marfan*</b>  |                            |  |
| <input type="checkbox"/> 4 | Ectopia lentis   | + | FBN1 con asociación conocida a Ao   | =                          | <b>Síndrome de Marfan</b>   |                            |  |
| <input type="checkbox"/>   | Ectopia lentis con o sin calificación sistémica                        | + | Mutación de Fibrilina 1 sin asociación conocida a Ao o no FBN1                  | =                          | <b>Síndrome de Ectopia lentis</b>   |                            |  |
| <input type="checkbox"/>   | Diámetro Ao en senos de Valsalva ( $Z < 2$ )                           | + | Calificación sistémica ( $\geq 5$ ) al menos con una característica esquelética | - Ectopia lentis (ausente) | = <b>MASS</b><br>Miopia, Mitral valve prolapso, dilatación Ao limitrofe ( $Z < 2$ ), eStrías, fenotipo con hallazgos eSqueléticos |                            |  |
| <input type="checkbox"/>   | Prolapso de Válvula mitral   | + | Diámetro de Ao en senos de Valsalva ( $Z < 2$ )                                 | +                          | Calificación sistémica ( $< 5$ ) al menos con una característica esquelética  | - Ectopia lentis (ausente) | = <b>MVPS</b><br>Síndrome de Prolapso de la Válvula Mitral |

En presencia de historia familiar:

- |                            |   |   |   |   |                            |
|----------------------------|---|---|---|---|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 5 | Ectopia lentis  | + | Historia familiar de síndrome de Marfan (definida de acuerdo a 1, 2, 3 o 4) | = | <b>Síndrome de Marfan</b>  |
| <input type="checkbox"/> 6 | Calificación Sistémica ( $\geq 7$ )   | + | Historia familiar de síndrome de Marfan (definida de acuerdo a 1, 2, 3 o 4) | = | <b>Síndrome de Marfan*</b> |
| <input type="checkbox"/> 7 | Diámetro Ao en senos de Valsalva ( $Z \geq 2$ en paciente + 20a) ( $Z \geq 3$ en paciente - 20a) o disección de raíz Ao | + | Historia familiar de síndrome de Marfan (definida de acuerdo a 1, 2, 3 o 4) | = | <b>Síndrome de Marfan*</b> |

\*Advertencia: Sin discriminar características de síndrome de Sphrintzen-Goldberg (SGS), síndrome de Loeyes-Dietz (LDS) o la forma vascular de Ehlers-Danlos (vEDS) de acuerdo a sección I y después de las pruebas del Receptor 1 / 2 del Factor de Crecimiento Transformante  $\beta$ , bioquímica de colágeno o del COL3A1 si estaban indicadas.

Protocolos Reumatología INC  
Elaboración y revisión: LAM

Formato Marfan Ghent 1996-2010  
Versión 2.0 Fecha 26 abril 2011  
Página 3 de 6

Calificación sistémica:

- 3 = Signos de Walker-Murdoch e Steinberg (ambos positivos)  
1 = Signo de Walker-Murdoch o Steinberg (sólo uno positivo)
- 2 = Pectum carinatum  
1 = Pectum excavatum o asimetría de tórax
- 2 = Deformidad del retropie  
1 = Pie plano
- 2 = Neumotórax
- 2 = Ectasia dural
- 2 = Protrusión acetabular
- 1 = SS/SI reducida con relación brazada talla aumentada y escoliosis no severa
- 1 = Escoliosis o xifosis toracolumbar
- 1 = Extensión de codos reducida
- 1 = Facies característica (3/5):  Dolicocefalia  Enoftalmos  
 Fisuras parpebrales hacia abajo  Hipoplasia malar  Retrognatia
- 1 = estrías cutáneas
- 1 = Miopía > 3 dioptrías
- 1 = Prolapso de válvula mitral (todos los tipos)
- TOTAL**

Características de diagnóstico diferencial:

- |   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> <b>LDS</b> Loeys-Dietz   | <input type="checkbox"/> Uvula bifida/paladar hendido                 | <input type="checkbox"/> Aneurismas Ao arter difus | <input type="checkbox"/> Inestabilidad cervical       |
|   | <input type="checkbox"/> Tortuosidad arterial                         | <input type="checkbox"/> Hipertelorismo            | <input type="checkbox"/> Piel delgada y aterciopelada |
|   | <input type="checkbox"/> Craneosinostosis                             | <input type="checkbox"/> Pie zambo                 | <input type="checkbox"/> Fácil aparición de moretones |
| <input type="checkbox"/> <b>SGS</b> Shprintzen-Goldberg   | <input type="checkbox"/> Craneosinostosis                             | <input type="checkbox"/> Retraso mental            |   |
| <input type="checkbox"/> <b>CCA</b> Aracnodactilia congénita contracturada                      | <input type="checkbox"/> Orejas arrugadas                             | <input type="checkbox"/> Contracturas              |   |
| <input type="checkbox"/> <b>WMS</b> Weil-Marchesani   | <input type="checkbox"/> Microesferofaquia                            | <input type="checkbox"/> Braquidactilia            | <input type="checkbox"/> Rigidez articular            |
| <input type="checkbox"/> <b>ELS</b> Sx de ectopia lentis  | <input type="checkbox"/> Ausencia de dilatación de Ao                 |  |   |
| <input type="checkbox"/> <b>H</b> Homocistinuria  | <input type="checkbox"/> Trombosis                                    | <input type="checkbox"/> Retraso mental            |   |
| <input type="checkbox"/> <b>FTAA</b> Sx aneurismático aórtico torácico familiar                 | <input type="checkbox"/> Ausencia de fenotipo esquelético marfanoides |  |   |
| <input type="checkbox"/> <b>BAV</b> FTAA con válvula aortica bicúspide                          | <input type="checkbox"/> Livedo reticularis                           |  |   |
| <input type="checkbox"/> <b>PDA</b> FTAA con persistencia del conducto arterial                 | <input type="checkbox"/> Flóculos en iris                             |  |   |
| <input type="checkbox"/> <b>ATS</b> Síndrome de tortuosidad arterial                            | <input type="checkbox"/> Tortuosidad arterial generalizada            | <input type="checkbox"/> Estenosis arterial        | <input type="checkbox"/> Dimorfismo facial            |
| <input type="checkbox"/> <b>EDS</b> Sx Ehlers-Danlos (tipo vascular, valvular, xifoescoliotico) | <input type="checkbox"/> Aneurisma en arteria de mediano calibre      | <input type="checkbox"/> Piel traslúcida           | <input type="checkbox"/> Facies                       |
|   | <input type="checkbox"/> Insuficiencia valvular severa                | <input type="checkbox"/> Cicatrices distróficas    |   |

Protocolos Reumatología INC  
Elaboración y revisión: LAM

Formato Marfan Ghent 1996-2010  
Versión 2.0 Fecha 26 abril 2011  
Página 4 de 6



**Cardiopediatria:** TA:  mmHg Seg Sup:  cm  
 FC:  x' Seg Inf:  cm

Indicación de cirugía  
 (decisión de sesión medico quirúrgica):  SI  NO

Observaciones: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Resultados ECO y TAC:**

<b>Diámetro (mm)</b>	<b>ECO</b>	<b>Valor Z</b>	<b>TAC</b>	<b>Valor Z</b>
Anillo Ao				
Raíz Ao				
Senos de Valsalva				
Ao ascendente				
Ao trasversa				
Ao descendente				
Ao torácica				
Ao adominal				
Ao prev renales				
Anillo mitral				
Anillo tricuspideo				
Anillo arteria pulmonar				
Otro nivel arteria pulmonar				

<b>Disección (mm)</b>	<b>ECO</b>	<b>Valor Z</b>	<b>TAC</b>	<b>Valor Z</b>
Anillo Ao				
Raíz Ao				
Senos de Valsalva				
Ao ascendente				
Ao trasversa				
Ao descendente				
Ao torácica				
Ao adominal				
Ao prev renales				
Arteria pulmonar				

<b>Insuficiencia valvular (mmHg)</b>	<b>ECO</b>	<b>Valor Z</b>	<b>TAC</b>	<b>Valor Z</b>
Aórtica				
Mitral				
Tricuspidea				
Pulomonar				

<b>Otros hallazgos 1</b>	<b>ECO</b>	<b>Valor Z</b>	<b>TAC</b>	<b>Valor Z</b>
Calcio coronario (unidades)				
Ectasia dural (mm)				
Ectasia dural (nivel)				

Otras observaciones generales y anotaciones:

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I. Marfan síndrome. Part I: pathophysiology and diagnosis. *Nat. Rev Cardiol.* 2010. 7: 256-65.
- 2) Loeys B, Dietz H, Braverman A, Callewaert B, De Backer J. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-85.
- 3) De Peape, A Devereux RB. Dietz HC. Hennekam RC. And Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;62(4):417-26.
- 4) Dean John. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics*, 2007. 15: 724-33.
- 5) Collod-Beroud G, Boileau C. Marfan syndrome in the third millennium. *European Journal of Human Genetics*, 2002. 10: 673-81.
- 6) Amezcua-Guerra L. and Pineda Villaseñor C. Síndrome de Marfan. *Arch Cardiol Mex.* 2004; 74 (Sup;): S484.
- 7) Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C. Clinical utility gene card for: Marfan syndrome type 1 and related phenotypes (FBN1). *European Journal of Human Genetics* . 2010, 18, doi: 10. 1038/ejhg.2010.42
- 8) Ammash NM, Sundt TM end Connolly HM Marfan Syndrome Diagnosis and Management. *Curr Probl Cardiol* 2008; 33:7-39.
- 9) Chan YC, Ting CW, Poon JT et al, Ten-Year Epidemiological Review of In-Hospital Patients with Marfan Syndrome. *Ann Vasc Surg.*
- 10) Grahamed, et al. The revised (Beighton 1998). Criteria for the Diagnosis of Benung Joint Hipermorbidity Syndrome. (BJHS). *J Rheumatoid.* 2000;27:1777-1779.
- 11) Singh KK, Rommel K, Mushra A, Karck M, Haveruch A Schmidtke J, et al. TGFBR1 and TGFBR2 mutation in patients with features of Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome, *Hum Mutat* 2006; 27(8): 770-7.

- 12) Attias D, Stheneur C, Roy C, Collod-Bérout G, Detaint D, Faivre L, et al. Comparison of clinical presentation and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutation in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation* 2009; 120(25): 2541-9.
- 13) Comeglio P, Evans A, Brice G, Child A. detection of six Novel FBN1 Mutation in British Patients Affected by Marfan Syndrome. *Hum Mutat.* 2001;18(3):251-256.
- 14) Pyeritz RE. The Marfan Syndrome. *Ann Rev Med* 2000;51:481-510.
- 15) Pereira L, D'Alessio M, Ramirez F, Lynch JR, Sykes B, et al. Genomic organization of the sequence c<sub>g</sub> for fibrillin, the defective gene product in Marfan syndrome. *Hum Mol Genet* 1993;2:961-8.
- 16) Hayward C, Porteous ME, Brock DJ. Mutation screening of all 65 exons of the fibrillin-1 gene in 60 patients with Marfan syndrome: report of 12 novel mutations. *Hum Mutat* 1997;10:280-9.
- 17) Nijbroek G, Sood S, McIntosh I, Francomano CA, Bull E, et al. Fifteen novel FBN1 mutations causing Marfan syndrome detected by heteroduplex analysis of genomic amplicons. *Am J Hum Genet* 1995;57:8-21.
- 18) Tynan K, Corneau K, Pearson M, Wilgenbus P, Levitt D, et al. Mutation screening of complete fibrillin-1 coding sequence: report of five new mutations, including two in 8-cysteine domains. *Hum Mol Genet* 1993;2:1813-21.
- 19) De Paepe A, Devereaux RB, Dietz HC, Hennekan RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62:417-26.
- 20) Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995;75:157-60.

- 21) Laws FA, Guo D, Kuang SQ, Milewicz DM. Clinical manifestations of Marfan syndrome in Hispanic families. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(Suppl 1):284A.
- 22) Barbosa RE, Vidal M, Nava A, Medina M, Lopez S, Pineda C. The musculoskeletal manifestations of Marfan syndrome (MFS), its frequency and coexpression. *Arthritis Rheum* 2001;44:S126.
- 23) Steinberg I. A simple screening test for the Marfan syndrome. *Am J Roentgenol* 1966;97:118-24.
- 24) Walker BA, Murdoch JL. The wrist sign: a useful physical finding in the Marfan syndrome. *Arch Intern Med* 1970;126:276-7.
- 25) Beighton P, de Paepe A, Danks D, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988;29:581-94.
- 26) Feigenbaum H. *Echocardiography*, 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1981, pp 83-91.
- 27) Espinola-Zavaleta N, Casanova-Garces JM, Muñoz-Castellanos L, Ibáñez F, Keirns C, Amezcua-Guerra LM, Pineda-Villaseñor C. Echocardiometric evaluation of cardiovascular abnormalities in Marfan syndrome. *Am Heart J* 2005 (en revisión).
- 28) Armbuster T, Guerra J, Resnick D, et al. The adult hip: an anatomic study. *Diagn Radiol* 1978;128:1-10.
- 29) Lequesne M, Morvan G. Description of the potential of an arthrometer for standard and reduced radiographs suitable to measurement of angles and segments of hip, knee, foot and joint space widths. *Joint Bone Spine* 2002;69:282-92.

- 30)Ahn UN, Sponseller PD, Ahn UM, et al. Dural ectasia in the Marfan syndrome: MR and CT findings and criteria. *Genet Med* 2000;2:173-9.
- 31)Ahn UN, Nallamshetty L, Buchowski JM, et al. Dural ectasia and conventional radiography in the Marfan lumbosacral spine. *Skeletal Radiol* 2001;30:338-45.
- 32)Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, et al. Phenotypic features and impact of beta blockers or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1999;83:1364-8.
- 33)Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, Spitzer MC. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1989;63:317-21.
- 34)Bin Sun Q, Zi Zhang K, Cheng TO, et al. Marfan syndrome in China: A collective review of 564 cases among 98 families. *Am Heart J* 1990;120:934-47.
- 35)Geva T, Hegesh J, Frand M. The clinical course and echocardiographic features of Marfan's syndrome in childhood. *AJDC* 1987;141:1179-82.
- 36)Wood JR, Bellamy D, Child AH, et al. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. *Thorax* 1984;39:780-4.
- 37)Do T, Giampietro PF, Burke SW, et al. The incidence of protrusio acetabuli in Marfan syndrome and its relation to bone mineral density. *J Pediatr Orthop* 2000;20:718-21.
- 38)Lindsey JM, Michelson JD, Mac Williams BA, et al. The foot in Marfan syndrome: clinical findings and weight-distribution patterns. *J Pediatr Orthop* 1998;18:755-9.

- 39) Roberts WC, ONG HS. The spectrum of cardiovascular disease in the Marfan syndrome: a clinicomorphologic study of 18 necropsy patients and comparison to 151 previously reported necropsy patients. *Am Heart J* 1982;104:115-35.
- 40) Loeys B, Nuytinch L, Delvaux I, De Bie S, De Paepe A. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:2447-54.
- 41) Devereux RB, Pyeritz RE, Gott VL. Endocarditis prophylaxis for people with the Marfan syndrome who have had cardiac surgery. *Connective Issues* 1991;10:3.
- 42) Bentall H, DeBono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968;23:338-9.
- 43) Yetman AT, Huang P, Bornemeier RA, McCrindle BW. Comparison of outcome of the Marfan syndrome in patients diagnosed at age <6 years versus those diagnosed at >6 years of age. *Am J Cardiol* 2003;91.
- 44) Pyeritz RE, Fishman EK, Bernhardt BA, et al. Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome. *Am J Hum Genet* 1988;43:726-32.
- 45) Hall JR. Pneumothorax in the Marfan syndrome: prevalence and therapy. *Ann Thorac Surg* 1984;37:500-4.
- 46) Dwyer EM Jr, Troncale F. Spontaneous pneumothorax and pulmonary disease in the Marfan syndrome: report of two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1965;62:1285-92.
- 47) Turner JA, Stanley NN. Fragile lung in the Marfan syndrome. *Thorax* 1976;31:771-5.

- 48) Wood JR, et al. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. *Thorax* 1984;39:780-4.
- 49) Steel H. Protrusio acetabuli in marfan syndrome: a surgical approach to arresting the problem by closure of the triradiate epiphysis. *Orthop Trans* 1978;2:47.
- 50) Wenger D, Ditkoff T, Herring J, et al. Protrusio acetabuli in Marfan's syndrome. *Clin Orthop* 1990;147:134-8.
- 51) Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:1335-41.
- 52) Groenink M, Lohuis TAJ, Tijssen JG, Naeff MS, Hennekam RC, et al. Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines. *Heart* 1999;82:499-50.
- 53) 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;74:629-33.
- 54) Rios AS, Silber EN, Bavishi N, et al. Effect of long-term beta-blockade on aortic root compliance in patients with Marfan syndrome. *Am Heart J* 1999;137:1057-61.
- 55) Magherini A, Margiotta C, Bandini F, Simonetti L, Bartolozzi G. Atrial septal aneurysm, ectasia of a sinus of Valsalva and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome. *Am J Cardiol* 1986;58:172-3.
- 56) Cronin CC, Harris AM. Atrial fibrillation and interatrial septal aneurysm in a patient with Marfan's syndrome. *Int J Cardiol* 1992;34:115-7.



- 57) Olivares-Reyes A, Chan S, Lazar EJ, Bandlamudi K, Narla V, Ong K. Atrial septal aneurysm: A new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:644-56.
- 58) Barbosa MM, Pena JLB, Motta MMS, Fortes PRL. Aneurysms of the atrial septum diagnosed by echocardiography and their associated cardiac abnormalities. *Int J Cardiol* 1990;29:71-8.
- 59) Porciani MC, Atanassio M, Lepri V, et al. Prevalence of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Ital Heart J Suppl* 2004;5:647-52.
- 60) Illiceto S, Papa A, Sorino M, Rizzon P. Combined atrial septal aneurysm and mitral valve prolapse: Detection by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984;54:1151-1154.
- 61) Stern WE. Dural ectasia and the Marfan syndrome. *J Neurosurg* 1988;69:221-7.
- 62) Giampietro PF, Raggio C, Davis JG. Marfan syndrome: orthopedic and genetic review. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:35-41.
- 63) Smith HP, Davis CH. Anterior sacral meningocele: two cases reports and discusion of surgical approach. *Neurosurgery* 1980;7:61-7.
- 64) Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies. *J Med Genet* 2000;37:9-25.
- 65) Maron BJ, Moller JH, Seidman CE, et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: Hypertrophic cardiomyopathy, Long-QT syndrome, and Marfan syndrome. A Statement for Healthcare Professionals from the Councils

on Clinical Cardiology, Cardiovascular Disease in the Young, and Basic Science, American Heart Association. *Circulation* 1998;98:1460-71.

66) Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I. Marfan síndrome. Part 2: treatment and management of patients. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010, 7:266-76.