



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**

**Concordancia entre los criterios diagnósticos de Ghent del 2010 en una cohorte de pacientes con síndrome de Marfan elaborada en base a los criterios de 1996 con énfasis en la medición del score Z basado en el área de superficie corporal.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA: Dr. Norman Néstor Chavarría Rodríguez**

**ASESOR: Dra. Laura Aline Martínez Martínez**



**MÉXICO, D.F. AGOSTO, 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**Autorizaciones**



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



**Dra. Laura Aline Martínez Martínez  
Investigadora de Ciencias Médicas "C"  
Asesora de Tesis  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**



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

## INDICE

Dedicatoria.....	4
Agradecimientos.....	5
Resumen.....	6
Abstract.....	8
I. Título.....	10
II. Antecedentes.....	11
III. Justificación.....	33
IV. Objetivo.....	34
V. Pregunta de Investigación.....	35
VI. Hipótesis.....	36
VII. Metodología.....	37
VIII. Resultados.....	41
IX. Discusión.....	47
X. Conclusiones.....	52
XII. Referencias.....	53

## **Dedicatoria**

*Dedicado a mis padres Grover y Elodia, porque nada de mí sería posible sin su presencia. Porque son la luz en mi camino, y el camino mismo.*

*A mi hermano Mauricio  
Porque siento su presencia que me acompaña y protege*

*A mi hermano Alvaro y mi sobrinito Mateo.  
Por toda la alegría que le dan a mi vida.*

*A Faby  
Que es lo más bello de México  
Gracias por hacerme sentir como en casa.*

## **Agradecimientos**

Gracias a Dios.

A mis padres que siempre me han apoyado.  
A la Dra. Laura Aline Martínez, por la oportunidad, la paciencia y toda su ayuda.  
Estaré por siempre agradecido.

Al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, por todo el orgullo que representa ser parte de su gran familia.

A mis maestros:

Dr. Manuel Martinez-Lavine, que es un ejemplo de MÉDICO  
Dr. Luis Humberto Silveira por todo el conocimiento y su experiencia, por estar siempre al lado de sus residentes. Mil gracias !.  
Dra. Angélica Vargas, por todo su deseo de enseñar y el tiempo que le dedica a la residencia.  
Dr. Luis Amezcua-Guerra, por su pasión por la ciencia.

A México.

Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca otorgada por el Gobierno de México, a través de la Secretaria de Relaciones Exteriores.

## **Resumen**

El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria multisistémica diagnosticada con los criterios de Ghent desde 1996. Recientemente, en 2010, estos criterios de Ghent fueron revisados con el fin de mejorar el rendimiento diagnóstico como herramienta clínica. Además, el diagnóstico de síndrome de Marfan en la población pediátrica es un desafío debido al crecimiento propio del niño.

### Objetivo:

Determinar la concordancia entre los criterios de Ghent de 1996 y del 2010 para síndrome de Marfan en una cohorte de pacientes sospechosos de síndrome de Marfan de acuerdo a los criterios de 1996 en un centro de referencia nacional.

### Pacientes y metodología:

La población fue dividida en dos grupos de acuerdo a un punto de corte en 20 años de edad. Los criterios de Ghent del 2010 fueron aplicados haciendo énfasis en el valor Z de la raíz aórtica a nivel del seno de Valsalva en diástole de acuerdo al índice de superficie corporal. La concordancia fue calculada con el índice Kappa y un valor de  $p$  menor a 0.05 fue considerada estadísticamente significativa. SPSS versión 15.0 fue usado para cálculos. Análisis genético de mutaciones no fue

considerada porque no es una herramienta clínica disponible en nuestro instituto para la atención médica.

#### Resultados:

Ciento cincuenta y dos historias clínicas fueron revisadas. Sólo 109 fueron incluidos al ser completos y específicos también en la medida de la raíz aórtica al nivel de los senos de Valsalva. Treinta pacientes (27,5%) eran menores de 20 años de edad. Sujetos femeninos y masculinos tenían la misma proporción, 49,5% y 50,5 respectivamente.

La concordancia global entre Ghent 1996 y 2010 fue alta ( $\kappa = 0,7$ ,  $p < 0,0001$ ). En la población adulta fue aceptable ( $\kappa = 0,6$ ,  $p < 0,0001$ ). Esta concordancia fue muy alta cuando los pacientes menores de 20 años de edad

Este acuerdo fue muy bueno cuando los pacientes menores de 20 años de edad fueron analizados ( $\kappa = 0,9$ ,  $p < 0,0001$ )

#### Conclusiones:

Es mejor la concordancia de los criterios de Ghent revisados en pacientes menores de 20 años. Los criterios revisados de Ghent tienen un buen desempeño de acuerdo a nuestros resultados a pesar de la falta de información genética



## **Abstract**

Marfan syndrome is a multisystem hereditary disease diagnosed with Ghent criteria since 1996. Recently in 2010, these Ghent criteria were revised in order to improve the performance of diagnosis as a clinical tool. In addition the Marfan syndrome diagnosis in pediatric population is a challenge because they own growth.

### Objective:

Determinate the agreement between Ghent 1996 and Ghent 2010 criteria for Marfan syndrome in a cohort of suspicious patients with Marfan syndrome according to Ghent 1996 criteria in a national reference center.

### Patients and methodology:

The population was divided in two groups according 20 years-old as a cut-off point. The Ghent 2010 criteria were applied with emphasis in Z value of aortic root at Sinus Valsava level in diastole according surface body index. The agreement was calculated with Kappa index and a *p* value less than 0.05 was considered as statistically significant. SPSS version 15.0 was used for calculations. Genetic

analysis of mutations was not considered because it is not available in our institution as a medical care tool.

#### Results:

One hundred and fifty two clinical charts were reviewed. Only 109 were including because they were complete and specified well the measure conditions of aortic root at sinuses of Valsava level. Thirty patients (27.5%) were younger than 20 years-old. Female and male subjects had the same proportion, 49.5% and 50.5 respectively.

The global agreement between Ghent 1996 and 2010 was good (Kappa=0.7,  $p<0.0001$ ). In adult population was nearly good (Kappa=0.6,  $p<0.0001$ ). This agreement was very good when patients younger than 20 years-old were analyzed (Kappa=0.9,  $p<0.0001$ ).

#### Conclusions:

The agreement of Ghent revised criteria is better in patients younger than 20 years-old. Ghent revised criteria has a well performance in clinical settings according to our results even though the lack of genetic information.

**I.- Título.**

Concordancia entre los criterios diagnósticos de Ghent del 2010 en una cohorte de pacientes con síndrome de Marfan elaborada en base a los criterios de 1996 con énfasis en la medición del score Z basado en el área de superficie corporal.

## **II. Antecedentes**

El síndrome de Marfan es uno de los más comunes desordenes genéticos de herencia autosómica del tejido conectivo. Este síndrome es heredado como un rasgo dominante en el gen *FBN1* en el cromosoma 15, el cual codifica la proteína de la fibrilina-1 del tejido conectivo constituida por 2871 aminoácidos.

El síndrome de Marfan en realidad es un espectro de desordenes multiorgánico que afecta a ambos géneros por igual y tiene una prevalencia reportada de 1 en 3000 a 20000 individuos nacidos vivos, aunque en general se sabe que estas cifras son difíciles de determinar por múltiples causas; por ejemplo, porque los médicos en general están poco familiarizados con los criterios de diagnóstico; cambio de estos a lo largo del tiempo; por el hecho de que la aparición de las manifestaciones no se presenta en un solo momento, si no a lo largo del tiempo; o porque algunas manifestaciones se presentan aisladamente de manera normal en la población general.

El síndrome se describió por primera vez por un destacado médico francés Antonie Bernard –Jean Marfan en la Sociedad Médica del Hospital de París en 1896, presentando a una niña de 5 años de edad quién presentaba miembros

desproporcionadamente largos. En ese entonces se denominó *dolichosténomélie* a esta entidad. Posteriormente se documentaron otras anomalías asociadas como la aracnodactilia, ectopia lentis y las anomalías cardiovasculares. Pero no fue hasta 1991 que tras varios estudios de ligamiento, se relacionó el gen de la fibrilina (*FBN1*) con el síndrome de Marfan, describiendo 2 pacientes con una mutación en el mencionado gen (R239P). Si bien actualmente se sabe que lo que Bernard Marfan describió inicialmente en 1896 fue un caso de síndrome de Beals (aracnodactilia contractural congénita), que recuerda al de Marfan y que se debe a una mutación en el gen *FBN2*. De todos modos, fue la descripción inicial del Dr. Marfan la que dio nombre al síndrome.

Los pacientes con este síndrome pueden ser afectados en múltiples órganos y sistemas, sin embargo la afección cardiovascular y particularmente la enfermedad de la raíz aórtica (dilatación aneurismática, regurgitación aórtica y disección) es la principal causa de morbilidad y mortalidad asociadas a éste síndrome.

El gen de la fibrilina 1 (*FBN1*) codifica la glucoproteína fibrilina de 2871 aminoácidos (320 KDa), la cual es el mayor bloque de construcción de las miofibrillas que a la vez constituyen componentes del ligamento suspensorio del cristalino y sirve como sustrato para la elastina en la aorta y otros tejidos. Anomalías de las microfibrillas debilitan la pared aórtica lo cual con el tiempo llevará a una dilatación y posiblemente a la disección causada por la presión sanguínea proveniente del impulso eyectivo ventricular izquierdo. Por otro lado, el

depósito de fibrilina anormal lleva a la reducción de la integridad de otros tejidos como ligamentos, zónula del cristalino, tejidos de la vía aérea, entre otros.

## Genética

El gen *FBN1* (233Kb) que consta de 65 exones y está localizado en el cromosoma 15 (15q21.1). Se caracteriza por tener varias secuencias ricas en cisteína, homólogas al factor de crecimiento epidérmico (EGF). Cuarenta y siete exones codifican un dominio completo EGF y cuarenta y tres de estos incluyen la secuencia consenso para la unión al calcio *Asp/Asn-x-Asp/Asn-Glu/Gln-xm-Asp/Asn\*-xn-Tyr/Phe* (donde x representa cualquier aminoácido, \* representa posible beta-hidroxilación de este residuo y «m» y «n» representan un número variable de residuos). Cada uno de los dominios del *factor similar al factor de crecimiento epidérmico* contiene seis residuos altamente conservados de cisteína que forman tres puentes disulfuro (entre C1 y C3, entre C2 y C4 y entre C5 y C6), lo cual da una estructura de lámina que está implicada en la unión al calcio. Este último confiere estabilidad del dominio y una mayor resistencia a la degradación proteolítica. La mayoría de las mutaciones en *FBN1* conocidas son por “eliminación” lo cual altera un aminoácido de la proteína, afectando residuos de cisteína o aminoácidos que participan en la unión al calcio. Finalmente esto determina cambios estructurales y propensión a ser eliminada por proteasas.

Más de 1700 mutaciones del gen de la fibrilina se han identificado las cuales son responsables de la heterogenicidad genética de este síndrome. En su gran mayoría estas mutaciones son únicas y prevalentes sólo en individuos que están emparentados, es decir que son mutaciones familiares.

El riesgo de que el hijo de un progenitor afectado tenga la enfermedad es del 50% y aproximadamente el 75% de los pacientes con el síndrome tiene a uno de sus padres afectado. Sólo en un 25% se presenta una mutación de novo.

La penetrancia de las mutaciones en *FBN1* es en general elevada y se considera cercana al 100%, aunque se ha comunicado casos de penetrancia incompleta. Hay que tener en cuenta que muchas de las manifestaciones del síndrome son edad-dependientes; así, un niño puede ser portador de la mutación y sólo desarrollar rasgos de la enfermedad cuando llegue a la edad adulta

A pesar de los esfuerzos realizados por la ciencia, aún no se ha establecido una correlación entre el genotipo y el fenotipo de estos pacientes; más aún dado que se ha visto heterogeneidad clínica entre individuos con la misma mutación. Sin embargo existen datos que vale la pena puntualizar: En pacientes con síndrome de Marfan neonatal, la forma más severa del síndrome, suelen presentar mutaciones en la parte central del gen, entre los exones 24 y 32. Sin embargo, esto no es una regla absoluta dado que se han identificado individuos con esta forma neonatal que presentan mutaciones en otros exones, e individuos con formas ligeras de la enfermedad que presentan alteraciones en estos exones. Además se ha visto que las mutaciones que producen inserciones o deleciones

con cambio o desplazamiento del marco de lectura o errores en el «corte y empalme» (*splicing*) se asocian con formas más graves de la enfermedad. Sin embargo, mutaciones que crean un codón de terminación prematuro y que pueden provocar una rápida degradación de los mutantes transcritos pueden asociarse con formas ligeras de la enfermedad que en ocasiones no cumplen los criterios diagnósticos. Por otra parte, mutaciones que alteran el procesado del propéptido C-terminal se han relacionado con manifestaciones esqueléticas de la enfermedad. Más allá de estas puntualizaciones, se considera actualmente que identificar una determinada mutación es de poco valor clínico y pronóstico.

Si bien hasta el 95% de los pacientes que cumplen criterios clínicos para el diagnóstico de síndrome de Marfan presentan mutaciones en el gen *FBN1*, el hallazgo de mutaciones en este gen no necesariamente indica el diagnóstico de síndrome de Marfan dado que existen otras entidades relacionadas con este gen, por ejemplo el síndrome MASS (válvula mitral, aorta, músculo-esquelético, piel), síndrome familiar de prolapso valvular mitral (MVPS) y síndrome familiar de ectopia lentis (ELS).

*Genes TGFBR 1 y 2 (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2):*

En pacientes de rasgos marfanoides con enfermedad más agresiva se identificó mutaciones de estos genes lo cual fue relacionado a enfermedad vascular más agresiva y roturas a edades más tempranas y con diámetros más pequeños. A estos pacientes inicialmente se los identificó como SM tipo 2, dejando el tipo 1



para los que tenían mutaciones en el gen *FBN1*. Posteriormente, estos pacientes marfanoides, con enfermedad vascular agresiva y presencia de otras características morfológicas como el hipertelorismo, úvula bífida, tortuosidad arterial, etc., fueron agrupados dentro del síndrome de Loeys-Dietz. Actualmente antes de hacer un diagnóstico definitivo del SM debemos de haber descartado rasgos de este y otros síndromes relacionados (síndrome de Shprintzen-Goldberg, forma vascular del Ehler-Danlos, síndrome de Beals etc.)

### **Manifestaciones clínicas:**

#### **Manifestaciones cardiovasculares**

Las malformaciones cardiovasculares son las presentaciones más amenazadoras para la vida de los pacientes con SM y son tan prevalentes como los defectos oculares. En el SM la mortalidad por complicaciones aórticas ha disminuido (70% en 1972, 48% en 1995) y la esperanza de vida ha aumentado (de 32 +/- 16 años en 1972, en comparación con 45 años +/- 17 años en 1998) asociado a un aumento de la intervención médica y quirúrgica. La dilatación aórtica y el prolapso mitral son los de mayor significación y las más comunes en el SM. La aorta es el principal sitio de lesiones, particularmente la raíz y la complicación más temida es la disección. Otras complicaciones presentes son por ejemplo, la insuficiencia mitral y aórtica, la dilatación ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, dilatación de la arteria pulmonar, etc. Sin embargo, sin lugar a dudas la dilatación de la raíz

aortica que es la causa de mayor morbilidad y mortalidad. El infarto de miocardio puede ocurrir si una disección de la raíz aórtica ocluye los orificios coronarios.

La dilatación aórtica ocurre principalmente en los senos de Valsalva y ha sido reportada en 60-80% de los adultos con SM (74% en varones y 33% mujeres). Esta dilatación se debe principalmente al alto contenido en fibras elásticas de la aorta, mismas que estarán afectadas por las mutaciones que hacen a este síndrome; y por el estrés mecánico cíclico impuesto por la fuerza de eyección del corazón izquierdo. La aorta en el SM se caracteriza por la fragmentación de las fibras elásticas siendo estas a menudo muy delgadas y desordenadas; la escasez de células musculares lisas; y la deposición de colágeno y mucopolisacáridos entre las células de la capa media. La degeneración de las fibras elásticas de la aorta se asocia con una reducción de la distensibilidad en respuesta a la onda de presión de pulso. Esta distensibilidad anormal en las paredes de la aorta puede ser detectada a cualquier edad por estudios de resonancia magnética o ecocardiografía, aunque hay que mencionar que es menos evidente en los niños.

El riesgo de una disección aórtica se incrementa cuando el diámetro a nivel del seno de Valsalva excede 5 cm; cuando el promedio de dilatación excede 1,5 mm por año; y cuando hay una historia familiar de disección aortica. En la forma más grave del síndrome, el SM neonatal, es posible identificar la dilatación ya desde la vida intrauterina.

La insuficiencia valvular aórtica se origina en una raíz dilatada y suele ser una manifestación más bien tardía de la afección cardiovascular. Las valvas generalmente son normales y ocasionalmente pueden encontrarse fenestradas. El prolapso valvular mitral tiene una prevalencia del 50-80% en los pacientes y es una de las manifestaciones más tempranas. El daño valvular puede causar insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar y es la principal causa de muerte en los niños.

La incidencia de la dilatación aórtica y el prolapso de la válvula mitral en el SM es esencialmente la misma en niños y adultos del mismo sexo. Las mujeres con SM corren un mayor riesgo de disección aórtica durante el embarazo, en particular si el diámetro de la raíz de la aorta es mayor que 4 cm en el principio de el embarazo o si la ampliación avanza a lo largo de la gestación.

### **Manifestaciones oculares**

La ectopia lentis (EL) está presente hasta en el 55% de los pacientes; el desplazamiento del lente cristalino puede ser unilateral o bilateral y puede ocurrir en cualquier dirección, aunque el desplazamiento posterior es el más común. Usualmente el desplazamiento se produce en la infancia temprana o la adolescencia del paciente. Este muestra la falta de soporte estructural del tejido

conectivo en las zónulas ciliares.

En pacientes con EL aislada, el análisis de la mutación FBN1 es necesario para ayudar a proporcionar un diagnóstico precoz, y para identificar pacientes con riesgo de complicaciones cardiovasculares que amenacen su vida. Los criterios revisados del 2010 le dan a la EL (y al aneurisma de la raíz aórtica) una importancia mayor para el diagnóstico.

La miopía es otra manifestación ocular importante que está presente en un tercio de los pacientes con SM. El incremento de la longitud axial del ojo causa la miopía e incrementa de manera significativa el desprendimiento de retina.

Es importante que el paciente acuda a controles oftalmológicos desde muy temprano para evitar la ambliopía. La ceguera puede venir a consecuencia de no reconocer a tiempo y tratar un glaucoma, cataratas o del desprendimiento de retina.

### **Manifestaciones del sistema músculo-esquelético**

Para este sistema serán de gran valor los estudios imagenológicos. Algunas anomalías esqueléticas que debemos valorar en el SM son: hipermovilidad articular, lordosis, escoliosis, xifosis, pectum excavatum, pectum carinatum, pes

planovalgus, aracnodactilia, senos frontales aumentados de tamaño, paladar ojival, superposición dentaria, etc.

La escoliosis afecta cerca del 60% de los pacientes y progresa muy rápidamente durante la fase de crecimiento, lo cual puede causar deformidades severas, restricción ventilatoria y cor-pulmonale, que requieran a veces corrección quirúrgica. El dolor lumbar suele aparecer en la ectasia dural y la hipermovilidad articular suele estar presente muy frecuentemente en niños y en más de la mitad de los adultos.

Radiografías de manos deben tomarse para demostrar la aracnodactilia mediante la razón de la longitud y el ancho de los 4 últimos metacarpianos. En caso de tener un valor mayor a 8.8 en varones o 9.9 en mujeres, es un buen indicador de esta anomalía.

Radiografías de columna servirán para valorar lordosis, escoliosis o xifosis. La altura vertebral suele ser mayor de lo normal y la espondilolistesis es muy frecuente en pacientes con SM, especialmente a nivel L5-S1. Ectasia dural, que implica un aumento del saco tecal que contiene el líquido cerebroespinal, es frecuentemente visto en el canal sacro y puede ser identificada hasta en un 90% de los paciente si se utiliza resonancia magnética. No existe buena correlación entre la ectasia dural y el dolor lumbar bajo.

Mediante radiografías de pelvis valoraremos protrusión acetabular, anormalidad que suele ser frecuente en el SM desde tempranas edades y ser progresivo en la adultez hasta hacerse sintomático. Coxa valga también es valorable en este estudio; un valor mayor a 130 grados es un rasgo del síndrome.

Radiografías de pies en carga (bipedestación) nos permitirán valorar anomalías como el pes planovalgus que se da por laxitud articular.

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.

### **Manifestaciones en el sistema respiratorio**

Trastornos ventilatorios restrictivos se han identificado en pacientes con deformidades de tórax y columna. El neumotórax espontáneo puede estar presente hasta en un 11% de los pacientes a causa de la ruptura de bulas en el parénquima pulmonar. El síndrome de apnea del sueño de tipo obstructivo también es más frecuente en pacientes con SM por anomalías craneofaciales.

### **Manifestaciones en el sistema nervioso central**

La ectasia dural ya descrita es la manifestación en el sistema nervioso más común. También se ha descrito raramente el meningocele sacro anterior.

## **Manifestaciones dérmicas**

Las estrías cutáneas pueden observarse y no suelen estar relacionadas a tracción o estiramiento, tampoco se las suele relacionar con cambios ponderables significativos y rápidos. Las hernias también son más frecuentes, en especial las incisionales.

## **Síndrome de Marfan infantil**

Más de la mitad de los casos tiene alteraciones cardíacas, especialmente dilatación de la aorta alteraciones de las válvulas del corazón. Estos pacientes también pueden presentar retardo en la marcha y trastornos de aprendizaje. En el sistema esquelético puede verse alteraciones faciales, paladar alto, columna desviada, tórax en quilla o excavado.

## **Criterios diagnósticos para síndrome de Marfan.**

Los criterios diagnósticos en este síndrome fueron creados para facilitar una comunicación más precisa entre el personal de salud, investigadores y pacientes; así también para facilitar el tratamiento de estos. Los criterios de Ghent iniciales han probado ser algo imprecisos con el advenimiento de los conocimientos genéticos. Estos requieren que al menos 2 sistemas mayores estuviesen afectados (ectopia lentis, dilatación o disección de aorta ascendente, ectasia dural,

afección del sistema esquelético bien especificada, historia familiar o la mutación de *FBN1*) y al menos otro órgano afectado. En una revisión de pacientes con la mutación de *FBN1* mostró que 72.5 a 91% de los paciente lograban reunir criterios clínicos de Ghent de 1996. Observaciones a la sensibilidad de estos criterios se realizaron, especialmente porque se evidenció que estos criterios disminuían su precisión en pacientes pediátricos, si se toma en cuenta que algunos rasgos de la enfermedad son dependientes del tiempo y la edad. Otro problema con los criterios del 96 fue que algunos datos requerían caros o muy especializados estudios. Además estos criterios le dan gran valor a datos clínicos con valor diagnóstico no bien precisado para el síndrome de Marfan. (por ejemplo: la dilatación de arteria pulmonar, pie plano). Finalmente en el año 2010 se establecieron nuevos criterios de diagnóstico, y la principal razón para la elaboración de estos fue que la presencia de dilatación aórtica no era determinante en la historia personal o familiar para hacer el diagnóstico de SM. Por este motivo se atribuyó mayor valor diagnóstico al aneurisma o disección aórtica y a la ectopia lentis y se dejó las otras características oculares, cardiovasculares y de otros sistemas dentro de un score sistémico. El valor de la genética se incrementó tanto para la *FBN1* como para otras mutaciones (por ejemplo *TGFBR1* y 2); y aquellos rasgos menos específicos del síndrome fueron retirados o disminuidos en importancia para el diagnóstico (dilatación de arteria pulmonar, calcificación del anillo mitral, ectasia dural, hernias).



Si bien estos nuevos criterios del 2010 retrasan el diagnóstico de SM, también disminuyen el riesgo de diagnósticos equivocados o apresurados. Consideraciones especiales deben tomarse para el diagnóstico de niños y diagnósticos alternativos se tomarán en cuenta para los adultos (por ejemplo: síndrome de Loeyz- Dietz, síndrome de Shprintzen-Goldberg, la forma vascular del Ehlers-Danlos). Por otro lado nuevas categorías se aplican a mayores de 20 años (síndrome de ectopia lentis (ELS); miopatía, prolapso de válvula mitral, dilatación aortica limítrofe y no progresiva, hallazgos en el sistema esquelético y estrías (MASS); síndrome de prolapso de válvula mitral (MVPS)).

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA NOSOLOGIA DE GHENT

Órgano/Sistema	Requisitos para la clasificación de criterio mayor	Requisitos para la afectación de órgano/sistema
Esquelético	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Pectus carinatum</i></li> <li>2. <i>Pectus excavatum</i> que requiere cirugía</li> <li>3. Ratio entre segmentos reducido o ratio envergadura y estatura elevado (&lt;1,05)</li> <li>4. Signos del pulgar y muñeca positivos</li> <li>5. Escoliosis (20°) o espondilolistesis</li> <li>6. Extensión del codo reducida (&lt;170°)</li> <li>7. Desplazamiento medial del maléolo</li> </ol>	Al menos dos hallazgos para criterio mayor, o una de lista y dos de los siguientes criterios menores: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Pectus excavatum</i> de moderada severidad</li> <li>2. Hiperlaxitud articular</li> <li>3. Paladar con arco pronunciado o aglomeración dental</li> <li>4. Apariencia facial característica (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisura palpebral baja)</li> </ol>
Ocular	Ectopia lentis	Al menos dos de los siguientes criterios menores: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cornea anormalmente aplanada</li> <li>2. Aumento de la longitud axial del globo ocular</li> <li>3. Hipoplasia del iris o de músculo ciliar, provocando reducida</li> </ol>
Cardiovascular	Al menos uno: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación, afectando a los senos de Valsalva</li> <li>2. Disección de la aorta ascendente</li> </ol>	Al menos uno de los siguientes criterios menores: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prolapso de la válvula mitral, con o sin regurgitación</li> <li>2. Dilatación de la arteria pulmonar, en ausencia de estenosis u otra causa en individuos menores de 40 años</li> <li>3. Calcificación del anillo mitral en menores de 40 años</li> <li>4. Dilatación o disección de la aorta torácica descendente abdominal en menores de 50 años</li> </ol>
Pulmonar	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neumotórax espontáneo</li> <li>2. Bullas apicales</li> </ol>
Dura	Ectasia dural lumbosacra	Ninguna
Tegumentos	Ninguno	Tegumentos Ninguno Al menos uno de los siguientes criterios menores: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estrías marcadas en ausencia de variaciones ponderales importantes, embarazo o estrés repetido</li> <li>2. Hernia recurrente o incisional</li> </ol>

Para el diagnóstico de síndrome de Marfan en pacientes sin antecedentes familiares de enfermedad deben estar involucrados dos sistemas que reúnan criterios mayores y al menos la afectación de un tercer órgano/sistema. En pacientes con historia familiar de síndrome de Marfan solo se requiere un criterio mayor, con datos que sugieran afectación de un segundo sistema. (De Paepe et al5.)

## CRITERIOS REVISADOS DE GHENT 2010 PARA SM

### En ausencia de historia familiar de síndrome de Marfan

- |  |        |
|--|--------|
| 1. Ao ( $Z \geq 2$ ) y EL  | = SMFa |
| 2. Ao ( $Z \geq 2$ ) y mutación FBN1                             | = SMF  |
| 3. Ao ( $Z \geq 2$ ) y <i>score</i> sistémico ( $\geq 7$ puntos) | = SMF  |
| 4. EL y FBN1 identificada en individuos con aneurisma Aórtico    | = SMF  |

EL con o sin *score* sistémico, sin mutación en *FBN1*, o con mutación *FBN1* no relacionada con aneurisma/disección Aórtica

= SEL

Ao ( $Z \geq 2$ ) y *score* sistémico ( $Z \geq 5$ ) sin EL

= MASS

PVM y Ao ( $Z < 2$ ) y *score* sistémico ( $< 5$ ) sin EL

= SPVM

### En presencia de historia familiar (HF) de síndrome de Marfan

- |   |       |
|---|-------|
| 5. EL y HF de SMF   | = SMF |
| 6. <i>Score</i> sistémico $\geq 7$ puntos y HF de SMF=SMFa                              |       |
| 7. Ao ( $Z \geq 2$ en mayores de 20 años, $Z \geq 3$ en menores de 20 años) e HF de SMF | =SMFa |

Ao: diámetro aórtico en senos de Valsalva (indicado por Z-score) o disección;

Mutación *FBN1*: mutación en fibrilina 1;

EL: ectopia lentis;

MASS: fenotipo con miopía, prolapso mitral, dilatación limítrofe de raíz aórtica ( $Z < 2$ ), estrías y hallazgos esqueléticos;

PVM: prolapso de válvula mitral;

SEL: síndrome de ectopia lentis;

SMF: indica síndrome de Marfan;

SPVM: síndrome de prolapso de válvula mitral;

Z: Z-score.

**ADVERTENCIA:** descartar síndrome de Shprintzen-Goldberg, Sdr. de Loeys-Dietz o Ehlers-Danlos tipo vascular y tras estudio de mutaciones en TGFBR1/2, COL3A1 y bioquímica de colágeno.

## EXPLICACION DE LA NOSOLOGIA REVISADA DE GHENT

1. La presencia de dilatación de la raíz aórtica (puntuación  $Z \geq 2$  cuando se han ESTANDARIZADO a la edad y el tamaño del cuerpo) o disección y ectopia del cristalino permite el diagnóstico inequívoco de SM, independientemente de la presencia o ausencia de características sistémicas, excepto cuando éstos son indicativos de SGS, LDS o vEDS.
2. La presencia de dilatación de la raíz aórtica ( $Z \geq 2$ ) o disección y la identificación de una mutación FBN1 de buena fe son suficientes para establecer el diagnóstico, incluso cuando ectopia del cristalino está ausente.
3. Cuando está presente dilatación de la raíz aórtica ( $Z \geq 2$ ) o disección pero ectopia del cristalino está ausente y el estado FBN1 es desconocido o negativo, un diagnóstico de SM se confirma por la presencia de hallazgos sistémicos suficientes ( $\geq 7$  puntos, de acuerdo con un sistema de puntuación ) confirma el diagnóstico. Sin embargo, las características sugerentes de SGS, LDS o vEDS deben ser excluidos y las pruebas genéticas alternativa apropiada (TGFB1 / 2, el colágeno bioquímica, COL3A1, y otras pruebas genéticas pertinentes en caso de indicación y disponible en el descubrimiento de otros genes) se deben realizar.
4. En la presencia de ectopia del cristalino, pero ausencia de dilatación de la raíz aórtica / disección, se requiere la identificación de una mutación FBN1 previamente asociado con la enfermedad aórtica antes de hacer el diagnóstico de SM.
5. La presencia de ectopia del cristalino y los antecedentes familiares de SM (como se define en 1-4 arriba) es suficiente para un diagnóstico de SM.

6. Una puntuación sistémica de mayor que o igual a 7 puntos y una historia familiar de SM (como se define en 1 - 4 arriba) es suficiente para un diagnóstico de SM. Sin embargo, las características sugerentes de SGS, LDS o vEDS deben ser excluidos y las pruebas genéticas alternativa apropiada (TGFBR1 / 2, el colágeno bioquímica, COL3A1, y otras pruebas genéticas pertinentes en caso de indicación y disponible en el descubrimiento de otros genes) se deben realizar.

7. La presencia de dilatación de la raíz aórtica ( $Z \geq 2$  por encima de 20 años de edad,  $\geq 3$  por debajo de 20 años) y una historia familiar de SM (como se define en 1 - 4 arriba) es suficiente para un diagnóstico de SM. Sin embargo, las características sugerentes de SGS, LDS o vEDS deben ser excluidos y las pruebas genéticas alternativa apropiada (TGFBR1 / 2, el colágeno bioquímica, COL3A1, y otras pruebas genéticas pertinentes en caso de indicación y disponible en el descubrimiento de otros genes) se deben realizar.

## PUNTUACION (SCORE) DE HALLAZGOS SISTÉMICOS

Signo de la muñeca y el pulgar:	3 (signo de la muñeca o pulgar)
<i>Pectus carinatum</i> :	2 ( <i>pectus excavatum</i> o asimetría . pectoral: 1)
Deformidad retropié:	2 (pie plano: 1)
Neumotórax:	2
Ectasia dural:	2
Protrusión acetabular:	2
SS/SI reducida y ratio brazada/ Estatura incrementada y escoliosis severa:	1
Escoliosis o cifosis toracolumbar:	1
Extensión reducida del codo:	1
Hallazgos faciales (3/5):	1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisura . palpebral baja, hipoplasia . malar, retrognatia)
Estría cutánea:	1
Miopía >3 dioptrías:	1
Prolapso mitral (todos los tipos):	1

Total máximo 20 puntos; un *score*  $\geq 7$  indica afectación sistémica.

MS/MI: ratio segmento superior/inferior

## Diagnósticos diferenciales del síndrome de Marfan

- Síndrome de Loeys-Dietz
- Válvula Aórtica Bicúspide
- Aneurisma Aórtico Torácico Familiar
- Síndrome Vasculor Ehlers-Danlos
- Síndrome Tortuosidad Arterial
- Ectopia lentis
- Síndrome de Weill-Marchesani
- Homocistinuria
- Síndrome Stickler
- Síndrome de Shprintzen-Goldberg
- Arachnodactilia Contractural Congénita (Síndrome de Beals)
- Fenotipo MASS (miopía, prolapso VM, dilatación aórtica leve, estrías en piel y compromiso esquelético)
- Síndrome de prolapso VM (Síndrome de Barlow)

CONDITION	SÍNTOMAS QUE SE SOBREPONEN CON SM	CARACTERÍSTICAS QUE DIFERENCIAN	GEN
Síndrome Loeys-Dietz	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dilatación de la raíz aórtica y disección.</li> <li>Hallazgos esqueléticos variables</li> <li>ectasia dural</li> <li>Estrías en piel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La craneosinostosis</li> <li>Aneurisma aórtico, arterial y disección</li> <li>Tortuosidad arterial</li> <li>Problemas gastrointestinales</li> <li>Paladar hendido / úvula bífida</li> <li>Pie zambo</li> <li>Inestabilidad de la columna cervical</li> <li>No hay luxación de cristalino</li> <li>Hipertelorismo</li> <li>Piel fina y aterciopelada</li> <li>Fácil aparición de moretones</li> <li>La piel translúcida</li> <li>Cicatrices distróficas</li> </ul>	TGFBR1/2
<b>Síndrome Aneurisma Torácico Familiar</b>	Dilatación aórtica (raíz o ascendente) y disección	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de rasgos esqueléticos marfanoides</li> <li>Aneurisma aórtico, arterial y disección TGFBR TGFBR 1 y 2)</li> <li>Iris flocular (ACTA2)</li> <li>Levido reticularis (ACTA2 (comunes en otras enfermedades del tejido conectivo como Marfan)</li> <li>Enfermedad oclusiva vasculares incluyen, enfermedad de Moyamoya, accidente cerebrovascular y enfermedad de la arteria coronaria (ACTA2)</li> <li>BAV y PDA (ACTA 2)</li> <li>luxación del cristalino no presente</li> <li>No hay ectasia dural</li> <li>Predominio masculino</li> </ul>	TGFBR1 TGFBR2 ACTA2  Los genes representan aproximadamente el 20% del FTTA.  Muchos genes aún no se identificaron
FTAA con válvula aórtica bicúspide	Dilatación aórtica (raíz o ascendente) y disección	<ul style="list-style-type: none"> <li>predominio masculino</li> <li>Estenosis aórtica puede ocurrir</li> </ul>	
FTAA con ductus arterioso Patente (PDA)	Dilatación y disección aórtica	Frecuente PDA	MYH11
<b>Síndrome de Ehlers - Danlos (Tipo vascular, valvular, Cifoscoliosis)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hallazgos esqueléticos</li> <li>Prolapso valvular y dilatación aórtica y disección solo en casos seleccionados</li> </ul>	<b>Tipo vascular:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Arterial, intestinal, fragilidad uterina y ruptura</li> <li>aparición facial característica (finos labios y surco nasolabial, mentón pequeño, la nariz fina y ojos grandes)</li> <li>La piel translúcida delgada con moretones</li> <li>Cicatrices Distróficas</li> <li>Características faciales</li> </ul> <b>Tipo Hiperomotilidad:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>subluxación articular común</li> <li>Piel suave o aterciopelada, puede ser ligeramente hiperextensible</li> </ul> <b>Tipo Cifoscoliosis :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>escoliosis progresiva presentes al nacer o durante el primer año de vida</li> <li>fragilidad de la esclerótica y rotura del globo ocular</li> <li>hipotonía muscular severa al nacer</li> <li>piel friable e hiperextensible</li> <li>laxitud articular generalizada</li> </ul> <b>Tipo Clásico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>La fragilidad de la piel y hiperextensibilidad</li> <li>Cicatrices atróficas ensanchadas</li> <li>Hiperlaxitud articular</li> <li>Dilatación de la raíz aórtica puede ocurrir</li> </ul>	COL3A1 COL1A2 PLOD1



<b>Síndrome de tortuosidad arterial (ATS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatación y disección aórticas</li> <li>• Tortuosidad arterial generalizada</li> <li>• Estenosis Arterial</li> <li>• Dismorfia facial</li> </ul>		SLC2A10
<b>Ectopia Lentis Familiar (Cristalino Dislocado)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Luxación del cristalino</li> <li>• Hallazgos esqueléticos comunes</li> <li>• No hay Dilatación raíz aórtica / aneurismas pero los pacientes con mutación FBN-1 necesitan revisión periódica por aneurismas de la raíz aórtica</li> </ul>		FBN-1 LTBP2 ADAMTSL-4
<b>Síndrome de Shprintzen-Goldberg</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolapso de la válvula mitral</li> <li>• Hallazgos esqueléticos</li> <li>• Miopía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Craneosinostosis</li> <li>• Hipertelorismo</li> <li>• Retraso motor y cognitivos</li> <li>• Retraso Mental</li> <li>• Dilatación de la raíz aórtica es poco común</li> <li>• C1-C2 anormalidad</li> </ul>	FBN-1 u otros
<b>Homocistinuria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolapso de la Válvula Mitral</li> <li>• Luxación del cristalino y miopía</li> <li>• Hallazgos esqueléticos</li> <li>• Trombosis arterial y venosa</li> <li>• Retraso Mental</li> <li>• Convulsiones son comunes</li> </ul>		CBS
<b>Weill-Marchesani</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microesferofaquia</li> <li>• Baja estatura</li> <li>• Braquidactilia</li> <li>• Rigidez en las articulaciones</li> <li>• No aneurismas</li> </ul>	FBN1 and ADAMTS10
<b>Aracnodactilia contractual congénita (CCA o Síndrome de Beals)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede presentar prolapso de la válvula mitral y dilatación de la aorta</li> <li>• Hallazgos esqueléticos variables</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspecto arrugado en la parte superior de la oreja</li> <li>• Incapacidad para extender completamente las articulaciones múltiples tales como dedos, codos, rodillas, dedos de los pies y las contracturas de cadera</li> <li>• Retraso en el desarrollo motor ocurre a menudo (debido a contracturas congénitas)</li> <li>• Los ojos no se ven afectados</li> <li>• Disecciones muy raro</li> </ul>	FBN-2
<b>Síndrome Stickler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miopía El desprendimiento de retina</li> <li>• Hiperlaxitud articular o contractura</li> <li>• Escoliosis</li> <li>• Prolapso de la Válvula Mitral</li> <li>• Pérdida de la audición</li> <li>• Degeneración coriorretiniana y vítreo son el sello distintivo del síndrome</li> <li>• Participación Orofacial como paladar hendido</li> <li>• artrosis prematura</li> </ul>		COL2A1 COL9A COL11A1 COL11A2
<b>Fenotipo MASS, prolapso de la válvula mitral, miopía</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aorta se mantiene en los límites superiores de la normalidad</li> <li>• la piel (estrías) y hallazgos esqueléticos</li> <li>• prolapso de la válvula mitral</li> <li>• miopía</li> <li>• Hallazgos esqueléticos marfanoides</li> <li>• La dilatación Aortica no avanza</li> <li>• No luxación lenticular</li> </ul>		FBN-1 (Raro)
<b>Habito Marfanoides (Tipo de cuerpo marfanoides)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los hallazgos esqueléticos</li> <li>• No compromiso de corazón, aorta u ocular</li> </ul>		FBN-1 (raro)
<b>Síndrome de prolapso de la válvula mitral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prolapso de la válvula mitral</li> <li>• Los hallazgos esqueléticos variables</li> <li>• trastorno relativamente común</li> <li>• No se encuentra la dilatación aórtica y afectación ocular de MFS</li> </ul>		FBN-1 (Raro)

### **III. JUSTIFICACIÓN.**

La aplicación de los nuevos criterios diagnósticos para el síndrome de Marfan del 2010 con lleva un replanteamiento del diagnóstico en todos y cada uno de los pacientes anteriormente diagnosticados con este síndrome. Por ello, es de suma importancia valorar el nivel de concordancia que existe entre los criterios anteriores y los actuales y para poder prever en qué medida en nuestra población de pacientes con síndrome de Marfan se establece el nuevo diagnóstico. Esta labor se ha estado realizando en otras poblaciones (Radonic 2011, Albert 2012, Faivre 2012, Yang 2012). Si bien podemos en base a estos trabajos, suponer un nivel de correlación entre los criterios de 1996 y los del 2010, es de suma importancia valorar la concordancia en una población hispana; máxime si tomamos en cuenta que el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez es un centro de referencia mexicano, y representativo de población latina.

#### **IV. OBJETIVOS.**

##### **A. PRIMARIO**

Establecer la concordancia entre los criterios diagnósticos de Ghent del 2010 en una cohorte de pacientes con síndrome de Marfan elaborada en base a los criterios de 1996 en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con énfasis en la medición del score Z basado en el área de superficie corporal.

##### **B. SECUNDARIOS.**

- a) Aplicar los nuevos criterios diagnósticos de Ghent del 2010 al grupo de pacientes diagnosticados con síndrome de Marfan con los criterios de 1996, para confirmar o replantear el diagnóstico en estos pacientes utilizando el score Z basado en el área de superficie corporal.
- b) Explorar las características clínicas de los pacientes que cumplen los nuevos criterios de Ghent.

## **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Qué nivel de concordancia existe entre los criterios de Ghent de 1996 y los revisados en el 2010 en población hispana utilizando el score Z basado en el área de superficie corporal?

## VI. HIPÓTESIS

Nula:

No existe concordancia entre los criterios de Ghent de 1996 y los criterios del 2010 para síndrome de Marfan en la población mexicana considerando el valor Z basado en el área de superficie corporal.

Alternativa:

Existe algún grado de concordancia entre los criterios de Ghent de 1996 y los criterios del 2010 para síndrome de Marfan en población mexicana considerando el valor Z basado en el área de superficie corporal.

## VII. 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 que cuentan con estudio de imagen para verificar el valor Z basado en el área de superficie corporal.

#### 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 necesario debido a que se trató de una revisión de expedientes clínicos y de estudios de imagen

5) Criterios de Exclusión:

- Registro incompleto de la valoración inicial de SM.
- Pacientes sin estudios de imagen
- Pacientes sin registro de peso y talla.

6) Criterios de eliminación:

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

A. TAMAÑO MUESTRAL

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 que contaran con el seguimiento asistencial con ecocardiograma, tomografía y/o resonancia magnética donde se haya medido a nivel de los senos de Valsalva preferentemente en sístole.

B. 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.

3) Variables confusoras:

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

Fibrilinoopatías de tipo no Marfan: Pacientes con sospecha de síndrome de Marfan que corresponden a otros síndromes como el síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Shprintzen-Goldberg, síndrome de ectopia lentis, homocistinuria, síndrome aneurismático torácico familiar, síndrome de tortuosidad arterial, Ehlers-Danlos vascular, etc.

## C. 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 hipermovilidad articular.
- 4) Revisión de estudios de imagen para valorar el score Z basado en el área de superficie corporal.

## D. MÉTODOS

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 con estudios de imagen para verificar el valor Z desde el año de 1989 y 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 de síndrome de Marfan “sí” o “no” tanto por los criterios de 1996 como los del 2010.

La cohorte fue dividida en dos grupos de pacientes: sujetos de edad igual o mayor a 20 años y pacientes menores de 20 años. 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.) y casos descartados.

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 que cumplieron los criterios diagnósticos. Se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov determinar la distribución normal o no de los datos.

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, así como para los pacientes menores de 20 años y para los pacientes con edad igual o mayor a 20 años. Se consideró una significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$ .

## VIII. RESULTADOS

Ciento cincuenta y dos historias clínicas fueron revisadas. Sólo 109 fueron incluidos al ser completos y específicos, también en la medida de la raíz aórtica al nivel de los senos de Valsalva basado en el área de superficie corporal.

Los pacientes mayores de 20 años de edad fueron 79 (72.5%), y 30 (27,5%) pacientes eran menores de 20 años de edad.

El número de pacientes que cumplieron los criterios de 1996 son 87(79.8%).

El número de pacientes que cumplieron el diagnóstico de síndrome de Marfan de acuerdo a los criterios de 2010 fueron 77 (70.6%). (Ver tabla 2)

De los 109 pacientes, los sujetos femeninos y masculinos tenían la misma proporción. Fueron 54 (49,5%) del sexo femenino y 55 (50,5%) de sexo masculino. La edad de los pacientes menores de 20 años en general fue de 14 +/- 4 años y para los adultos fue de 34 +/- 10 años. (Ver tabla 1)

La concordancia global entre los criterios de Ghent 1996 y 2010 fue alta ( $\kappa = 0,7, p < 0,0001$ )(ver tabla 4) . En la población adulta fue aceptable ( $\kappa = 0,6, p < 0,0001$ )(Ver tabla 5). Esta concordancia fue muy alta cuando se analizaron a los pacientes menores de 20 años de edad ( $\kappa = 0,9, p < 0,0001$ )(Ver tabla 6).

De los paciente que no cumplieron los criterios de 1996 (22 pacientes), 4 presentaron MASS y 3 MVPS. De los pacientes que no cumplieron los criterios

2010 (32 pacientes) igualmente 4 correspondieron a MASS y 3 a MVPS siendo los mismos pacientes.

Las características clínicas de los pacientes que cumplen los criterios de 1996 y 2010 puede verse en la tabla 3

**Tablas:**

La media de edad observada en los pacientes menores de 20 años es de  $14 \pm 4$  años y en el grupo de pacientes mayores o iguales a este corte es de  $34 \pm 10$  años. Si tomamos en cuenta a los 109 pacientes la media se encuentra en  $28 \pm 13$  años. No se evidenció diferencias significativas en la distribución por género en ninguno de los 3 grupos citados. En menores de 20 años la relación de varón / Mujer es 14/16, en mayores de 20 años es 41/38 y en el conjunto 55/54 pacientes. La talla en el conjunto de los 109 pacientes tiene una media de  $171.5 \pm 18.3$  cm. Y el peso promedio fue de  $65.5 \pm 17.8$  Kg. El área de superficie corporal media en el grupo total es de  $1.77 \pm 0.32$ .

**Tabla 1: Características generales**

	Menores de 20 años	Mayores de 20 años	Todos
Edad (años)	14±4	34 ±10	28±13
Género ♂ / ♀	14/16	41/38	55/54
Talla (cm)	164.3±24.2	174.3±14.8	171.5±18.3
Peso (Kg)	52.1±18.6	71.9±14.3	65.5±17.8
ASC (m <sup>2</sup> )	1.55±0.39	1.86± 0.24	1.77±0.32

ASC: área de superficie corporal ; ♂: masculino; ♀: femenino

Tabla 2 Pacientes que logran el diagnóstico de Síndrome de Marfan con los criterios de 1996 y 2010

Criterios diagnósticos de Marfan1996		Criterios diagnósticos de Marfan2010	
si	no	si	no
87	22	77	32
79.8%	20.2%	70.6%	29.4%

De los 109 pacientes ingresados al estudio, 87, que representan el 79.8% logran el diagnóstico de síndrome de Marfan con los criterios de 1997. Con los criterios del 2010, fueron 77 pacientes los que logran el diagnóstico, lo que representa 29.4% del total.

Tabla: 3 Manifestaciones clínicas en los grupos que cumplen criterios de Ghent 1996 y 2010

Manifestaciones clínicas	Criterios 1996	Criterios 2010
Historia Familiar	49	48
Dilatación: Score Z >2 en Seno Valsalva	62	61
Dilatación aórtica	86	75
Diseccción aórtica	9	9
Prolapso mitral	58	50
Prolapso valvular	58	50
Neumotórax	3	1
Bulas	3	1
Ectopia lentis	56	46
Criterios de Beighton	71	64
Signo de Steingberg	78	69
Facies	82	73
Pectum carinatum	24	25
Pectum excavatum	6	4
Coxa valga	20	17
Prolapso acetabular	27	22
Tobillo valgo	61	57
Escoliosis	44	38
Ectasia	39	36
Estrías	59	52
Hernias	11	8

En la tabla 3 cabe destacar: 49 de 87 pacientes que lograron el diagnóstico con los criterios de 1996 tenían familiares diagnosticados previamente con el síndrome de Marfan. Dentro de este grupo, 48 pacientes lograron el diagnóstico de SM con criterios del 2010.

Sesenta y un pacientes con SM de acuerdo con los criterios del 2010 presentan un Z score >2 en caso de ser mayores de 20 años o > 3 en caso de ser menores de 20 años. En 9 pacientes se presentó disección aórtica.

En esta tabla se observa ectasia dural en 39 pacientes con criterios de 1996 y 36 con los criterios del 2010. Hay que mencionar que sólo se buscó esta manifestación clínica en aquellos pacientes con sospecha de síndrome de Marfan y que no lograban completar los criterios para el diagnóstico definitivo.

		Criterios de diagnóstico de Ghent 1996		
		si	No	
Criterios de diagnóstico de Ghent 2010	Si	76	1	77
	No	11	21	32
		87	22	

Tabla 4  
 Concordancia de los criterios de Ghent de 1996 y 2010 considerando a todos los pacientes (n: 109;  $\kappa$ : 0.708;  $p < 0.0001$ ).

Setenta y siete pacientes de los 109 que ingresaron al estudio, logran el diagnóstico de SM con los criterios del 2010. De la misma manera 87 pacientes logran el diagnóstico con criterios de 1996. Setenta y seis pacientes logran diagnóstico definitivo con ambos criterios diagnósticos, lo que muestra una concordancia general buena con una  $\kappa = 0.708$  estadísticamente significativa. Veintiún pacientes no logran diagnóstico con ninguno de los criterios. Solo uno de los pacientes que logra criterios diagnósticos para SM con criterios del 2010, no entra en el grupo de pacientes con SM diagnosticado con criterios de 1996. Once pacientes con SM de acuerdo a los criterios diagnósticos de 1996 no logran el diagnóstico con los criterios del 2010.

		Criterios de diagnóstico de Ghent 1996		
		si	no	
Criterios de diagnóstico de Ghent 2010	Si	56	0	56
	No	11	12	23
		67	12	

Tabla 5  
 Concordancia de los criterios de Ghent de 1996 y 2010 considerando a pacientes >20 años. (n: 79;  $\kappa$ : 0.607;  $p < 0.0001$ ).

Cincuenta y siete de los 79 pacientes iguales o mayores de 20 años que ingresaron al estudio, logran el diagnóstico de SM con los criterios del 2010. De la misma manera 67 pacientes logran el diagnóstico con criterios de 1996. Estos mismos cincuenta y seis pacientes logran el diagnóstico definitivo con ambos criterios diagnósticos, lo que muestra una concordancia en  $\geq 20$  años regular aceptable, con una  $\kappa = 0.607$  estadísticamente significativa.

Doce pacientes no logran diagnóstico con ninguno de los criterios.

Ninguno de los pacientes que logra criterios diagnósticos para SM con criterios del 2010, entra en el grupo de pacientes con que no logra el diagnóstico de SM con criterios de 1996.

Once pacientes con SM de acuerdo a los criterios diagnósticos de 1996 no logran el diagnóstico con los criterios del 2010.

		Criterios de diagnóstico de Ghent 1996		
		si	no	
Criterios de diagnóstico de Ghent 2010	Si	20	1	21
	No	0	9	9
		20	10	

Tabla 6  
 Concordancia de los criterios de Ghent de 1996 y 2010 considerando a pacientes <20 años. (n: 30;  $\kappa$ : 0.923;  $p < 0.0001$ ).

Veintiuno de los 30 pacientes menores de 20 años que ingresaron al estudio, logran el diagnóstico de SM con los criterios del 2010. De la misma manera 20 pacientes logran el diagnóstico con criterios de 1996. Veinte pacientes logran el diagnóstico definitivo con ambos criterios diagnósticos, lo que muestra una concordancia en <20 años muy alta, con una  $\kappa = 0.923$  estadísticamente significativa.

Nueve pacientes no logran diagnóstico con ninguno de los criterios.

Uno de los pacientes que logra diagnóstico de SM con criterios del 2010, entra en el grupo de pacientes con que no logra el diagnóstico de SM con criterios de 1996.

No existen pacientes que logren diagnóstico de SM con criterios de 1996 que no lo logren con los del 2010.

## **IX. Discusión**

En el presente estudio, aplicamos los criterios revisados de Ghent a un grupo de 109 pacientes en quienes se tenía la sospecha o el diagnóstico de síndrome de Marfan de acuerdo a los criterios de 1996 con el propósito de valorar la correlación entre los criterios de 1996 y del 2010, además de la influencia del área de superficie corporal y el score Z en la determinación de la dilatación de la aorta.

En concordancia con estudios realizados en población anglosajona y asiática en los últimos años, el presente trabajo encuentra que la mayoría de los pacientes que reunían criterios para síndrome de Marfan en los criterios de 1996, reúnen también los criterios del 2010. De los 109 pacientes incluidos, 87 (79.8%) pacientes alcanzan el diagnóstico de síndrome de Marfan con los criterios de 1996 y 77 (70.6%) pacientes también cumplen los criterios del 2010. De este último grupo 76 pacientes logran el diagnóstico de SM con ambos criterios diagnósticos. (ver tabla 4).

El estudio de Radonic et al. realizado en Holanda el año 2011 presenta 180 pacientes con diagnóstico de síndrome de Marfan con los criterios de 1996, y de éstos el 91% confirman el diagnóstico con los criterios del 2010. De igual forma Aalbert et al., con 343 paciente sospechosos del síndrome, encuentra que 48% tenían el diagnóstico con los criterios de 1996 y 41% cumplían los criterios del 2010. Faivre et al. con una cohorte de 655 pacientes encontró que 91% cumplían los criterios de 1996 y 86% los del 2010. En estos tres últimos trabajos se aprecia



una diferencia equiparable a la encontrada en el presente trabajo. Esta diferencia fue mucho menos marcada en el estudio de Yang et al (2012) realizado en 106 pacientes coreanos, donde 81% de pacientes que cumplían los criterios de 1996 y 79% que cumplía los criterios del 2010, cifras muy cercanas.

Establecer la correlación entre estos dos criterios diagnósticos en la población hispana es de suma importancia porque estos criterios fueron basados de un inicio en datos obtenidos en población europea y americana. La concordancia encontrada entre los criterios de Ghent de 1996 y del 2010 en el presente trabajo fue buena cuando se tomo en cuenta a todos los pacientes ( $\kappa = 0,7$ ;  $p < 0,0001$ ), sin embargo ésta concordancia disminuyó en los pacientes iguales o mayores de 20 años ( $\kappa = 0,6$ ) y fue significativamente superior cuando se aplicó a los pacientes menores de 20 años ( $\kappa = 0,9$ ). El trabajo de Yang et al. encontró una concordancia mucho más alta en su grupo de estudio en el que se tomo en cuenta sólo a mayores de 20 años en relación a la concordancia de este trabajo ( $\kappa = 0,91$  vs  $\kappa = 0,6$ ).

En los criterios actuales, se atribuye mayor importancia al aneurisma o disección aortica y la ectopia lentis para establecer el diagnóstico definitivo. La regla establecida por los criterios del 2010 indica que para considerar dilatación en la aorta, ésta debe correlacionarse con el área de superficie corporal y debe tener un score Z mayor a 2 en iguales o mayores de 20 años y mayor a 3 en menores de esta edad. En el presente trabajo encontramos que entre los pacientes diagnosticados con síndrome de Marfan bajo los criterios de 1996, que fueron

87(79.8%), 86 tenían dilatación aórtica y entre los 77 (70.6%) pacientes que cumplen los criterios de Marfan del 2010, 76 tienen esta misma manifestación. Sin embargo de estos últimos, que fueron valorados previamente a la aplicación del score Z, sólo 61 cumplían los criterios del 2010 para definir dilatación aórtica, es decir que 79.22% de los pacientes que cumplían los criterios del 2010 tienen el score Z suficiente para el diagnóstico de SM con estos criterios. Esto nos muestra que el establecimiento de nuevos parámetros para definir si una arteria aortica está o no dilatada reduce el número de pacientes que logran el diagnóstico definitivo del síndrome.

Habrá que tomar en cuenta las observaciones del trabajo de Radonic et al. que sugieren que el parámetro absoluto de score Z mayor a 2 podría subestimar la dilatación aortica de pacientes con un área de superficie corporal muy alto. Este autor encontró en su grupo de estudio que existían pacientes con más de 40 mm a nivel del seno de Valsalva y que tenían características anatómicas típicas sugerentes de dilatación que no alcanzaron a sobrepasar un score Z de 2 y por tanto no se pudo confirmar el diagnóstico de síndrome de Marfan que los criterios de 1996 ya se establecía. Así este autor cita trabajos que sugieren que todo paciente con 40 o más milímetros a nivel del seno de Valsalva tiene dilatación aortica independientemente al área de superficie corporal. Se tendrá primero que establecer si realmente existe una correlación lineal entre la superficie corporal y las dimensiones de la raíz aórtica en sujetos sanos en diferentes edades, y de ser así, valorar en qué medida el área de superficie corporal se encuentra afectada por las características fenotípicas que desarrolla el paciente con habito marfanoide

que suele ser leptosómico. Sólo de esta forma tendremos la certeza de que un score Z mayor a 2 tiene la suficiente sensibilidad para detectar a todos los pacientes con raíz aortica dilatada.

El otro parámetro de gran influencia en los criterios de Ghent del 2010 es la ectopia lentis. En los trabajos de Yang et al y Radonic et al. se encontró ectopia lentis en un 41.3% y en una 45% de los pacientes que alcanzaban el diagnóstico de síndrome de Marfan respectivamente. En el presente trabajo el 64.3% (56/87) de los pacientes que alcanzaron el diagnóstico de síndrome de Marfan con los criterios de 1996 presentaron ectopia lentis. En los pacientes que alcanzaron el diagnóstico con los criterios del 2010, el 59.7% (46/77) presentó esta misma manifestación. Lo que muestra que en el presente trabajo, la ectopia lentis tuvo una influencia ligeramente mayor sobre el diagnóstico en relación a otros trabajos similares en población anglosajona y asiática.

La historia familiar es una de las características más importantes para definir síndrome de Marfan y tiene mayor relevancia con los criterios del 2010. En el presente estudio se identificó 48 pacientes con familiares que tienen el síndrome de Marfan diagnosticado, es decir un 62.3%, constituyéndose en un rasgo de gran peso para el diagnóstico.

Las manifestaciones pulmonares (bullas y neumotórax) están dentro de las manifestaciones menos frecuentes en nuestro estudio acorde con la literatura revisada.

Dentro del grupo de pacientes que no cumplieron criterios para síndrome de Marfan de 1996 y del 2010, se identificó 4 pacientes que se pudieron clasificar como MASS y 3 como MVPS siendo estas dos las únicas fibrilinoopatías encontradas dentro de los diagnósticos diferenciales del síndrome de Marfan.

Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, que es un centro de referencia nacional para el síndrome de Marfan lo que le da mayor validez a los resultados encontrados. Una limitación en el presente trabajo es que no contamos con estudios de genética que puedan acompañar a los diagnósticos. Esto podría en parte justificar el que los resultados encontrados en el presente trabajo no indique una correlación más alta entre los criterios de Ghent de 1996 y los del 2010 como encuentran otros trabajos en otras partes del mundo. En nuestro instituto no se dispone del estudio genético por lo que nos basamos en la práctica clínica asistencial.

La ectasia dural es una característica frecuentemente encontrada en pacientes con síndrome de Marfan, sin embargo esta es bastante común en otras enfermedades que hacen diagnóstico diferencial con El SM. En el presente estudio sólo se buscó ectasia dural en aquellos pacientes en los que no se podía reunir los criterios suficientes para llegar al diagnóstico de síndrome de Marfan. Por este motivo podrían existir más pacientes con esta manifestación y que no se los ha identificado, esta puede contarse como una limitación del estudio.

## **X. Conclusión.**

Acorde con los resultados del presente estudio, los criterios de Ghent del 2010 tienen una buena correlación con los criterios de 1996, aunque no se encontró una correlación tan alta como la de otros trabajos. La correlación es más alta cuando se aplica a menores de 20 años.

La dilatación aórtica es la manifestación clínica más influyente en el diagnóstico de síndrome de Marfan bajo los criterios del 2010 y la aplicación del score Z en la definición de esta manifestación disminuye el número de pacientes que logran el diagnóstico con los dos criterios.

## **XII Referencias.**

1. Aalberts J. et al. Diagnostic yield in adults screened at the Marfan outpatient clinic using the 1996 and 2010 Ghent nosologies. *American Journal of Medical Genetics* 2012;158: 982- 8.
2. Sheikhzadeh S. et al. A simple clinical model to estimate the probability of Marfan syndrome. *Q J Med.* 2012;105:527-35.
3. Pyeritz R. Evaluation of the adolescent or adult with some features of Marfan syndrome. *Genetics in medicine.*2012; 14: 171-7.
4. Yang J.H. et al. A comparison of the Ghent and revised Ghent nosologies for the diagnosis of Marfan syndrome in an adult Korean population. *Am J Med Genet A.* 2012;158: 989-95.
5. Zadeh N. et. al. Ectopia Lentis as the Presenting and Primary Feature in Marfan Syndrome. *Am J Med Genet.*2011; 155:2661- 8.
6. Faivre L. et al. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change?. *Clin Genet.* 2012;81:433-42.
7. Yuanl S.M, Jing H. Marfan's syndrome: an overview. *Sao Paulo Med J.* 2010;128:360-6.
8. Radonic T, et al. Critical appraisal of the revised Ghent Criteria for diagnosis of Marfan syndrome. *Clin Genet.* 201;80:346-53.
9. Lebreiro A, et al. Utilidad del diagnostico molecular en una familia con síndrome de Marfan y un fenotipo vascular atípico. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:151- 4.
10. Lebreiro A. et al. Marfan syndrome: clinical manifestations, pathophysiology and new Outlook on drug therapy. *Rev Port Cardiol.* 2010; 29: 1021- 36.
11. Sponseller P. et al. Improving Clinical Recognition of Marfan Syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:1868-75.
12. Loeyls B, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476 - 85.
13. Van Karnebeek CD et al. Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan Syndrome. *Arch Dis Child* 2001; 84: 129-37.
14. Dean J. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics,* 2007. 15: 724-33.
15. De Peape A, Devereux R.B, Dietz H.C, Hennekam RC. Pyeritz R.E. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;62:417-26.
16. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I. Marfan síndrome: pathophysiology and diagnosis. *Nat. Rev Cardiol.* 2010. 7: 256-65.
17. Sznajder M, Krug P, Talor M. Spinal imaging contributes to the diagnosis of Marfan. *Joint Bone Spine.* 2010;77:445-50.
18. Dean J, et al Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics.*2007;15: 724–33.
19. Colod-Beroud G, Boileau C. Marfan syndrome in the third millennium. *European Journal of Human Genetics,* 2002.10: 673-81.
20. Grahamed, et al. The revised (Beighton 1998). Criteria for the Diagnosis of Benung Joint Hiper morbidity Syndrome. (BJHS). *J Rheumatoid.* 2000;27:1777- 9.
21. Amezcua L, Pineda C. Síndrome de Marfan. *Arch Cardiol Mex.* 2004; 74: S484-8
22. Ammash N.M. et al. Marfan Syndrome Diagnosis and Management. *Curr Probl Cardiol* 2008; 33:7-39.
23. Yoo HE, et al. Clinical and Genetic analysis of Korean patients with Marfan syndrome possible ethnic differences in clinical manifestation. *Clin Genet.* 2010;77:177-82.
24. Judge D, Dietz H. Marfan's syndrome. *Lancet.* 2005; 366: 1965–76.
25. Cabrera F, GallegoP, Evangelista A. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan. *Cardiocre.* 2011;46:85–88.
26. Faivre L, Colod-Beroud G, Loeyls BL, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet.* 2007;81:454–66.
27. Ho NC, Tran JR, Bektas A. Marfan's syndrome. *Lancet.* 2005;366:1978–81.
28. Groenink GJ et al. Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan Syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 1146-52.
29. Meijboom LJ, Nollen GJ, Mulder BJM. Prevention of cardiovascular complications in the Marfan Syndrome. *Vascular Disease Prevention* 2004; 1: 79-86.
30. Gigante A, Chillemi C, Greco F. Changes of elastic fibers in musculoskeletal tissues of Marfan Syndrome: a possible mechanism of joint laxity and skeletal overgrowth. *J Pediatr Orthop* 1999; 19: 283-8.
31. Schrijver I, Liu W, Brenn T, et al. Cysteine substitutions in epidermal growth factor-like domains of fibrillin-1: distinct effects on biochemical and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet.* 1999;65:1007–20