



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON
SÍNDROME DE MARFAN. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA. ANDREA CAMPOS CASTRO

TUTOR: DR. JESÚS DE RUBENS FIGUEROA



CIUDAD DE MEXICO. 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



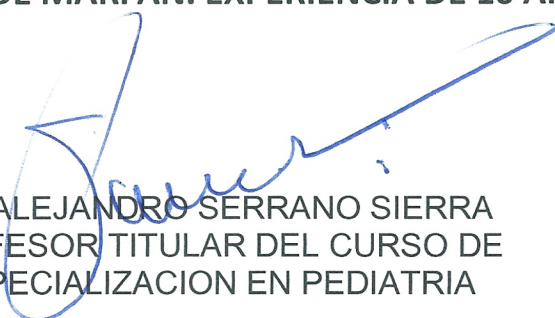
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON
SINDROME DE MARFAN. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS**



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JESÚS DE RUBENS FIGUEROA
TUTOR DE TESIS



DRA PATRICIA CRAVIOTTO QUINTANA,
FÍS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESORES METODOLÓGICO

INDICE

1. Marco teórico y antecedentes.....	1
1.1. Introducción	1
1.2. Epidemiología.....	1
1.3. Fisiopatología.....	2
1.4. Manifestaciones clínicas.....	3
1.5. Métodos diagnósticos.....	4
1.6. Manifestaciones cardiovasculares.....	7
1.7. Tratamiento.....	9
2. Planteamiento del problema.....	10
3. Pregunta de investigación.....	11
4. Justificación.....	11
5. Objetivos de la investigación.....	11
5.1. Objetivo general.....	11
5.2. Objetivos específicos.....	12
6. Material y métodos.....	12
6.1. Clasificación de la investigación.....	12
6.2. Criterios de inclusión.....	12
6.3. Criterios de exclusión.....	12
6.4. Criterios de eliminación.....	12
6.5. Variables.....	13
7. Análisis estadísticos e interpretación de los datos.....	16
7.1. Recolección de datos e información.....	16
7.2. Análisis estadísticos.....	16
7.3. Resultados.....	16
8. Discusión.....	22
9. Conclusiones.....	23
10. Referencias bibliográficas.....	24
11. Cronograma de actividades	26

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON SINDROME DE MARFAN. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS.

MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

Introducción

El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo con una herencia autosómico dominante que se caracteriza por un fenotipo con talla alta, longitud aumentada de las extremidades asociadas a anomalías sistémicas. La causa es una mutación en el gen ubicado en el cromosoma 15q21.1, que codifica la fibrilina-1 (FBN-1) un componente de las microfibrillas extracelulares indispensables para el adecuado funcionamiento del tejido conectivo.⁽¹⁾ Fue descrito por primera vez en 1896 por el profesor Antonie Bernard Marfan, un pediatra francés, quien presentó el caso de una niña de 6 años con aracnodactilia contractural asociada a otras anomalías en la piel y el sistema musculoesquelético que posteriormente falleció a temprana edad.⁽²⁻⁴⁾

Epidemiología

La incidencia ha sido descrita entre 1/3.000 y 1/20.000 habitantes, aunque en esta variabilidad no se han descrito han definido influencias geográficas o raciales que la modifiquen.^(5,6) El 70%-85% de los casos de Marfan clásico son hereditarios. Se ha informado de casos en todas las razas y grupos étnicos, así como una prevalencia similar en ambos géneros. La herencia es autosómica dominante con penetrancia casi completa, pero con expresión variable. La falla de la detección puede estar dada por la marcada variabilidad clínica, la edad de la aparición de las manifestaciones (a mayor edad, mayor compromiso clínico) asociado al hecho que hasta un 25% de casos son causados por mutaciones de novo.^(3,6,7)

Fisiopatología

La existencia de manojos de microfibrillas filamentosas dentro de los tejidos conectivos dinámicos ha sido reconocida por muchos años. Hall identificó una glicoproteína elastasa-resistente, mientras Low observó la presencia de un conjunto de delgadas microfibrillas en las matrices de los tejidos elásticos. Ross y Bornstein desarrollaron un método para extraer las fibrillas y se observó que se asociaba su expresión con tejidos maduros, revelando características aniónicas que les otorgan la resistencia a la degradación por las colagenasas.^(8,9)

La arquitectura de las microfibrillas se correlaciona con la localización específica del tejido al cual pertenece. En la zónula del cristalino, las madejas de microfibrillas se producen en las células ciliares y anclan el cuerpo ciliar muscular a la cápsula, lo que permite la movilización dinámica del mismo. En los tejidos que expresan elastina, las madejas de microfibrillas se entremezclan con la elastina, formando una red que une la conjunción dérmico-epitelial en la dermis. En la aorta, las microfibrillas se disponen en forma circunferencial entre la lámina elástica externa e interna. En la capa media elástica las microfibrillas se intercalan entre las células de músculo liso y, como componente estructural de los vasos, generan la rigidez que permite que se mantenga la forma original, amortiguando el flujo pulsátil y la presión del corazón. ⁽⁸⁾

Posteriormente se descubrió que el componente principal de estas microfibrillas es la fibrilina 1 una glicoproteína de 350kDa que se codifica en 3 genes (FBN-1, 2 y 3) y que exhibe una estructura modular superpuesta que consiste en 46/47 dominios similares al factor de crecimiento epidérmico (EGF) con sitios de unión para el calcio. Las microfibrillas de fibrilina-1 se organizan extensamente en forma de cuentas regulares en tejidos dinámicos sometidos a constantes estiramientos, así como tejidos deformables como el pericondrio, esclera y córnea. Actúan como un andamio para la elastina durante la formación de la fibra conectiva y como la base para la formación y remodelación del tejido en sí. ⁽⁸⁾

La fibrilina-1 es el mayor componente insoluble de la matriz extracelular en los tejidos conectivos y limita la elasticidad a través de la vía de la formación de fibrilina-1/microfibrillas. Las microfibras ricas en fibrilina contribuyen a la regulación endógena de la actividad del factor de crecimiento transformador β (TGF- β), ya que conforman la plataforma estructural para la expresión de las proteínas de latencia afines al TGF- β . ⁽¹⁾

Numerosos estudios en modelos murinos han demostrado que el TGF- β se relaciona con la progresión de numerosas manifestaciones, entre las cuales se incluye las complicaciones cardiovasculares de la enfermedad a pesar de que no se ha demostrado un aumento de los niveles de TGF- β en la vida postnatal, sin embargo, si se ha demostrado que la haploinsuficiencia de FB-1 reduce la integridad del tejido y desregula la activación y señalización del TGF- β , lo cual favorece la expresión de genes relacionados con la destrucción del tejido como el gen mmp-9. ⁽⁹⁾

A través del aumento de la actividad de dicho gen, se activa la señalización del eje IL-6-STAT3 que aumenta la degradación de fibrillas de colágeno, lo que contribuye a la dilatación de los aneurismas en modelos murinos. En caso de lesión local se liberan fragmentos de elastina y fibrilina 1, los cuales

poseen una secuencia de aminoácidos hidrofóbicos GxxPG que tiene afinidad por las proteínas de unión a elastina (EBP) en el complejo receptor de elastina, lo que aumenta favorece la quimiotaxis largo plazo la calcificación, lo cual genera endurecimiento de las capa media y mayor susceptibilidad a lesiones sometido a presiones, o incluso aquella respuesta que se asocia a lesiones locales, lo que establece un círculo de degeneración que condiciona la evolución y la progresión a largo plazo de MFS ^(1,10-12)

Manifestaciones clínicas

El síndrome de Marfan condiciona defectos en todos los órganos y tejidos. Los órganos que característicamente resultan más afectados son los órganos de la visión (ectopia lentis, miopía y astigmatismo), sistema osteoarticular (hiperlaxitud articular, deformación de la columna o de la caja torácica), síntomas neurológicos como falta de coordinación y equilibrio, hipersomnolencia e hipotonía. Sin embargo, las manifestaciones a nivel cardiovascular representan la mayor causa de mortalidad y morbilidad: dilatación de la raíz aórtica, regurgitación aórtica, aneurismas aórticos, aneurismas en otros vasos, disección aórtica y prolapso de la válvula mitral. Alrededor de 2/3 de los pacientes con Marfan no diagnosticado mueren como resultado de una disección aórtica en promedio a los 10 años. ⁽¹³⁾ Mientras que los aneurismas aórticos abdominales son la 12a a 13a causa de muerte en la población masculina con Marfan y son prácticamente asintomáticos hasta su ruptura ^(2,13,14)

Existen 3 formas de presentación acorde al grupo de edad, cada una con un pronóstico bien definido:

a) Marfan neonatal: es la presentación más rara de la enfermedad y se caracteriza por recién nacidos con extremidades largas con dedos finos, aspecto envejecido, piel laxa, hipotonía, alteraciones del tórax, contracturas en flexión y micrognatia. Las manifestaciones cardiovasculares se pueden evidenciar desde el periodo prenatal: insuficiencia mitral y tricúspidea severas, cardiomegalia, dilatación aórtica y pulmonar, arritmias, prolapso mitral y tricúspideo, aneurismas masivos de la aorta ascendente y descendente. La muerte ocurre en horas o días por insuficiencia cardíaca severa. ⁽⁶⁾

b) Marfan infantil: la edad promedio de diagnóstico varía entre los 7 años en los casos familiares y los 11 años en los casos esporádicos. Las manifestaciones extracardíacas aumentan su prevalencia entre mayor sea la edad del diagnóstico. La mitad de los niños presenta manifestaciones

cardiovasculares asintomáticas al momento del diagnóstico con predominancia de dilatación de la raíz aórtica. En lactantes hubo mayor morbimortalidad por lesiones de la mitral y en la niñez-adolescencia por compromiso aórtico.⁽⁵⁾

c) Marfan clásico: Es la presentación es la más frecuente y reconocida y se presenta en niños, adolescentes y adultos. Los criterios más recientes para el diagnóstico de la enfermedad son los proporcionados por la Nosología de Ghent en 1996.⁽⁶⁾

Métodos diagnósticos

En 1986, el diagnóstico de síndrome de Marfan se realizaba a través de los criterios de clínicos y nosológicos de Berlín. Sin embargo, pronto se evidenciaron como insuficientes tanto por la naturaleza del fenotipo, que en los casos leves puede llegar a confundirse con un fenotipo normal, así como la presencia de otros desordenes del tejido conectivo cuyas manifestaciones principales son similares, sin embargo, no presentan involucro sistémico. Por lo que en 1996 De Paepe y cols realizaron una revisión de los criterios, donde se incluyó criterios por aparatos y sistemas, así como historia familiar de la enfermedad. Actualmente se considera que estos criterios llamados Criterios de Ghent cuentan con una especificidad de 97% ⁽⁴⁾ (*Tabla 1*), y se utilizan principalmente para el diagnóstico en adultos, sin embargo, en niños se considera de poca utilidad, ya que incluye manifestaciones clínicas inespecíficas o pobremente validadas en este grupo etario. Por esta razón, recientemente se propuso un nuevo esquema diagnóstico, en el que se destacan la dilatación de la raíz aórtica y la subluxación del cristalino como las manifestaciones cardinales de esta enfermedad. En ausencia de historia familiar, la presencia de estas 2 características es suficiente para el diagnóstico inequívoco de SM, sin embargo, en ausencia de una de las dos, se requiere la presencia de una mutación en FBN-1 o la combinación de manifestaciones sistémicas⁽¹⁵⁾ (*tabla 2 y 3*)

Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome de Marfan
(Nosología de Ghent, 1996)

Aspecto Evaluado	Criterio Mayor	Criterio Menor
Historia familiar/genética	Padre-hijo-hermano que cumpla los criterios diagnósticos de Marfan en forma independiente, presencia de mutación FBN1 causante de Marfan o presencia de haplotipo alrededor de FBN1, heredado por descendencia conocida de estar asociado con diagnóstico de Marfan familiar. Criterio mayor positivo: Historia familiar positiva	No hay
Sistema esquelético	Pectum carinatum, pectum excavatum que requiere cirugía, ↓ relación segmento superior/inferior o envergadura/talla >1,05, signos muñeca-pulgar, escoliosis >20° o espondilolistesis, ↓ extensión codo (<170°), pie plano, algún grado de protrusión acetabular (Rx). Criterio mayor positivo: 4 criterios mayores Sistema comprometido: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 menores	Pectum excavatum moderado, hipermotilidad articular, paladar ojival con dientes aglutinados, aspecto facial (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmo, retrognatia).
Sistema cardiovascular	Dilatación aorta ascendente con o sin insuficiencia aórtica y al menos compromiso senos valsalva, o disección aorta descendente	Prolapso mitral con o sin insuficiencia, dilatación arteria pulmonar, en ausencia de estenosis pulmonar valvular o periférica u otra causa obvia, en menor de 40 años, Calcificación de anillo mitral en <40 años, dilatación/disección aorta descendente o abdominal en <50 años. Criterio mayor positivo: 1 criterio mayor Sistema comprometido: 1 criterio menor
Sistema pulmonar	No hay	Neumotórax espontáneo, bulas apicales (RxTx). Criterio mayor positivo: no hay Sistema comprometido: 1 criterio menor
Sistema ocular	Subluxación de cristalino	Cornea plana, miopía axial, hipoplasia de iris o músculo ciliar, hipoplasia causando miosis. Criterio mayor positivo: 1 criterio mayor Sistema comprometido: 2 criterios menores
Piel	No hay	Estrias atróficas no asociadas a la baja de peso o embarazo, hernia incisional o recurrente. Criterio mayor positivo: no hay Sistema comprometido: 1 criterio menor
Sistema nervioso central	Ectasia dural lumbosacra (TAC/RNM)	No hay Criterio mayor positivo: 1 criterio mayor Sistema comprometido: no hay
Requisitos para el diagnóstico de Marfan		
1. Caso índice: Si historia genética/familiar es negativa: 2 órganos/sistemas con criterio mayor + compromiso de 3 ^{er} órg./sist. Si historia genética/familiar es positiva: Criterio mayor en un órgano/sistema + compromiso de 2 ^o órg./sist.	2. Para familiares de un caso índice: Presencia de un criterio mayor en historia familiar + 1 criterio mayor en órgano/sistema + compromiso de 2 ^o órgano/sistema	

Tabla 2. Puntaje de características sistémicas. Nosología de Ghent revisada (4)

Signo de la muñeca y el pulgar: 3 puntos (signo de la muñeca o el pulgar: 1 punto)
Pectus carinatum: 2 puntos (pectus excavatum: 1 punto)
Deformidad en el retropié: 2 puntos (pie plano: 1 punto)
Neumotórax: 2 puntos
Ectasia dural: 2 puntos
Protrusión acetabular: 2 puntos
SS/SI reducida y radio brazo/estatura incrementada (sin escoliosis grave): 1 punto
Escoliosis o cifosis toracolumbar: 1 punto
Extensión reducida del codo: 1 punto
Hallazgos faciales (3/5): 1 punto (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral baja, hipoplasia malar, retrognatia)
Estrías cutáneas: 1 punto
Miopía mayor de 3 dioptrías: 1 punto
Prolapso mitral (todos los tipos): 1 punto
Total máximo 20 puntos; un puntaje de 7 o más indica afectación sistémica. SS/SI: radio segmento súpero/inferior.

Tabla 3 – Criterios Ghent revisados para diagnóstico de síndrome de Marfan

En ausencia de historia familiar de síndrome de Marfan

1. Ao ($Z \geq 2$) y EL = SMF^a
2. Ao ($Z \geq 2$) y mutación FBN1 = SMF
3. Ao ($Z \geq 2$) y score sistémico (≥ 7 puntos) = SMF^a
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. Score sistémico ≥ 7 puntos y HF de SMF = SMF^a
7. Ao ($Z \geq 2$ en mayores de 20 años, $Z \geq 3$ en menores de 20 años) e HF de SMF = SMF^a

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.

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

Otra forma de realizar el diagnóstico es mediante la búsqueda de las mutaciones específicas en el cromosoma 15 por medio de técnica de fluorescencia con hibridación in situ (FISH), siendo el estándar de oro, sin embargo, con un 100% de especificidad, sin embargo, en nuestro medio, aún existe poco acceso a este método diagnóstico

Manifestaciones cardiovasculares

Las anomalías estructurales a nivel cardíaco se presentan en la mayoría de los pacientes. En niños, el prolapso e insuficiencia de la válvula mitral son las manifestaciones más comunes, mientras que en adultos la dilatación de la raíz aórtica, insuficiencia y disección aórtica. Otras alteraciones incluyen dilatación de la arteria pulmonar, calcificación del anillo mitral y dilatación o disección de la aorta torácica o abdominal. ⁽⁵⁾

El prolapso de la válvula mitral se presenta en alrededor de 80% de los pacientes, siendo la principal causa de morbilidad en los niños con Marfan. Se define como una válvula mitral anormalmente engrosada y redundante con un desplazamiento mayor a 2mm por encima de punto de inserción del anillo mitral, ocasionando que cualquiera de las valvas se introduzca en la aurícula izquierda impidiendo la correcta coaptación de las valvas, lo que conlleva a la regurgitación de la sangre hacia la aurícula izquierda. ⁽¹⁶⁾

Se puede clasificar en varios subtipos, basándose principalmente en el grosor de las valvas, la concavidad y el tipo de conexión al anillo valvular. El subtipo clásico ocurre cuando se desplazan más de 5mm por encima del anillo valvular y la forma no clásica es hasta los 5mm. A su vez, el prolapso clásico se puede clasificar en simétrico o asimétrico, refiriéndose al punto donde las valvas se unen al anillo mitral. En la coartación simétrica los extremos de ambas valvas se unen en puntos comunes del anillo mitral. En la coartación asimétrica, una de las valvas está más desplazada en dirección al atrio izquierdo que la valva homóloga. Los pacientes con prolapso asimétrico tienden a un deterioro severo de la válvula mitral, con riesgo de ruptura de las cuerdas tendinosas y de desarrollo de insuficiencia mitral. ⁽¹⁶⁾

El prolapso asimétrico, a su vez, se subdivide en flotante y no flotante. El prolapso flotante ocurre cuando el extremo de una valva se invierte haciéndose cóncava hacia el atrio izquierdo, causando deterioro de la válvula mitral. La severidad de la insuficiencia valvular varía dependiendo del rango de eversión, pudiendo causar ruptura de los cordones. La disociación de la valva y los cordones

tendinosos hace que el rango de motilidad de la válvula se vea severamente restringido (de ahí el término de insuficiencia valvular). Los pacientes que presentan valvas flotantes tienen una mayor prevalencia de regurgitación mitral que aquellos con prolapso no flotantes⁽¹⁶⁾

En los pacientes con síndrome de Marfan se presentan 4 complicaciones: regurgitación mitral, ruptura espontánea de cuerda tendinosa, endocarditis infecciosa y muerte súbita, siendo la más común la regurgitación severa. ⁽¹⁶⁾.

La dilatación de la raíz aortica es otra complicación común del paciente con Marfan. Histopatológicamente existe fragmentación y pérdida de la arquitectura celular, acumulación de componentes de matriz amorfos y apoptosis excesiva de las células musculares lisas y aumento de la expresión de las metaloproteasas. Dichos cambios ocurren en la capa media y están asociados a la menor distensibilidad del vaso y su endurecimiento progresivo que se presenta inicialmente en los senos de la raíz y se extienden hacia la aorta ascendente de forma progresiva.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

La dilatación se valora como el cambio en z score medido en el diámetro de la raíz aortica. La dilatación progresiva de la aorta es simétrica e inicia en el seno de Valsalva y predispone a ruptura o disección.^(5,18).

La disección aórtica se asocia estrechamente con la dilatación y comparten el mismo mecanismo histopatológico. Es la causa de muerte más común en el MFS y los mecanismos relacionados con la ruptura y la disección son la debilidad de la pared aortica, la dilatación y la hipertensión arterial ⁽²⁾

El riesgo de disección aortica está determinado por una parte de dimensión máxima de la aorta y por otra parte por el antecedente familiar. Aunque en los niños existe menor riesgo de disección, requieren cirugía cuando hay una dilatación mayor a 5 mm por año o hay un diámetro aórtico mayor a 4mm, así como en el caso de insuficiencia aortica severa. El tipo más común de disección es la tipa A de la clasificación de Stanford puede estar localizado en la aorta ascendente (tipo II De Bakey) o se puede extender a través de la aorta descendente (Tipo III De Bakey). Los aneurismas aislados de la aorta abdominal son raros, sin embargo, se asocian a una mortalidad importante. ^(7,20)

Por la prevalencia de estas alteraciones y su alta morbilidad y mortalidad asociada, actualmente se utilizan mediciones sistematizadas, siendo el tamaño de la raíz aórtica el estándar para predecir resultados clínicos adversos así como delimitar en que momento requiere intervención quirúrgica⁽¹⁸⁾

Recientemente se han realizado nuevos estudios donde se ha referido la importancia de añadir a la vigilancia estándar la medición dinámica del endurecimiento la aorta, ya que ha demostrado ser un predictor más confiable en la escala de riesgo para el desarrollo de dilatación aortica y disección. ⁽²¹⁾

Las recomendaciones para la vigilancia incluyen un ecocardiograma al momento del diagnóstico y posteriormente cada 6 meses hasta que se haya alcanzado el crecimiento completo, después del cual se debe de realizar cada año. En caso de que el diámetro de la aorta sea mayor a 4.5 cm se debe de realizar un seguimiento más frecuente y puede estar ya indicada la cirugía. ⁽²²⁾

La mejoría en el diagnóstico, monitorización, cambios en el estilo de vida, manejo médico y quirúrgico temprano ha mejorado la supervivencia y disminuido las complicaciones asociadas al síndrome de Marfan, incrementado la expectativa de vida por lo menos 30 años. Manifestaciones asociadas a la raíz aortica se ha convertido en el principal blanco de mejoría de la supervivencia y de la calidad de vida en los pacientes con síndrome de Marfan ^(2,23)

Para el diagnóstico de síndrome de Marfan se debe de sospechar en aquellas personas con antecedente o historia familiar de enfermedad de la aorta ascendente como raíz aortica dilatada, aneurismas aórticos ascendentes o disección aórtica tipo A. ⁽²⁴⁾

Tratamiento

Actualmente los manejos de las complicaciones cardiológicas del síndrome de Marfan están enfocados en un seguimiento a partir múltiples estudios de imagen y fármacos que reducen el estrés hemodinámico de la pared aórtica. Se usa principalmente beta bloqueadores ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾ sin embargo, algunos agentes como inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de canales de calcio en aquellos pacientes que presentan efectos adversos severos o no responden al tratamiento con beta bloqueadores. ⁽¹¹⁾

Se han realizado estudios en ratones modificados genéticamente en los cuales presentan alteraciones en la raíz aortica similares a los pacientes con síndrome de Marfan donde se ha demostrado el beneficio terapéutico de los antagonistas de TGF- β en vivo. ⁽¹¹⁾

Se asoció una disminución e incluso una prevención del desarrollo de los cambios patológicos en la pared aórtica y la dilatación progresiva de la raíz cuando se utilizaba un anticuerpo anti TGF-B o

losartán, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina conocido un inhibidor de la señalización de TGF- β .⁽¹¹⁾

Posteriormente, estos hallazgos condujeron a la realización de estudios en humanos donde se encontró que añadir losartán a la terapia estándar con beta bloqueador por 35 meses redujo significativamente el crecimiento anual de la raíz aórtica comparada con la terapia única, sin embargo, el endurecimiento de la aorta se mantuvo similar en ambos grupos. Se ha reportado que el perindopril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina reduce el endurecimiento del endotelio y disminuye la dilatación de la raíz aortica. El bloqueo del losartán fue limitado al receptor AT1, mientras que el perindopril bloque además el receptor AT2, lo que se podría correlacionar con la disminución de la degeneración quística de la túnica media. (26)

Hay evidencia de que los beta bloqueadores son ineficientes e incluso dañinos en paciente con síndrome de Marfan con raíces aorticas grandes, por lo que el rol de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en este subgrupo se ha convertido en un foco de atención⁽²⁶⁾

La cirugía electiva de los aneurismas se realiza cuando el diámetro excede los 55 mm en hombres y 52 mm en mujeres, sin embargo, a pesar de las nuevas técnicas, presenta un riesgo relativamente elevado de complicaciones incluyendo alta mortalidad al día 30/90.⁽²³⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial el síndrome de Marfan representa una de las enfermedades genéticas más comúnmente diagnosticadas, con una afectación por igual en hombres y en mujeres y en el cual, las cardiopatías representan una de las principales causas de morbimortalidad, disminuyendo la expectativa de vida en un 30 a 40% cuando estas no se detectan de forma temprana

Siendo que cada vez se diagnostica de forma cada vez más temprana este síndrome, se pueden detectar a tiempo las complicaciones cardiovasculares que se asocian este grupo de pacientes, sin embargo, en México no existe un reporte en la población pediátrica diagnosticada con síndrome de Marfan de cuáles son las cardiopatías más comúnmente presentadas.

El Instituto Nacional de Pediatría es una centro médico de referencia para este tipo de enfermedades, ya que cuenta con todos los servicios para el abordaje integral que requiere esta

condición, incluyendo un seguimiento a largo plazo por parte del servicio de cardiología, sin embargo, al momento, no se han reportado los hallazgos encontrados en este grupo de pacientes, lo que conlleva un riesgo de un subdiagnóstico, ya que el rastreo ecocardiográfico requiere una búsqueda intencionada de las alteraciones, así un desconocimiento de las posibles enfermedades que se pueden desarrollar con la edad, o que puede dificultar se detecten a tiempo y prevenir el desarrollo de complicaciones que representen mayor complejidad de abordaje y tratamiento o que incluso puedan poner en riesgo la vida; es por ello que este estudio pretende responder a la pregunta de investigación que se plantea en este estudio

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las cardiopatías más comunes en los pacientes pediátricos diagnosticados con síndrome de Marfan

JUSTIFICACION

Las cardiopatías representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en lo pacientes diagnosticados con síndrome de Marfan, por lo que requieren un seguimiento estrecho y a largo plazo para prevenir las complicaciones que se asocian a estos padecimientos, sin embargo, a pesar de que existen pautas de vigilancia consensadas a nivel internacional para la vigilancia de los padecimientos que se refieren como más comunes a nivel mundial, en la pediatría mexicana no se ha reportado cuales son las cardiopatías más comunes presentes en el MFS, por lo tanto, esto podría conllevar a un sub diagnóstico de otras condiciones cardiaca, lo que podría ocasionar que no se busquen de forma intencionada y que por lo tanto, estén más susceptibles a complicaciones e incluso la muerte.

Es por ello por lo que se propone que este estudio identifique cuáles son las cardiopatías más comunes en esta población, orientando la búsqueda intencionada de las mismas al momento del diagnóstico del SMF y así mismo, puede ayudar a sistematizas pautas de vigilancia y seguimiento a largo plazo para estos pacientes

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

a. OBJETIVO GENERAL

Determinar cuáles son las cardiopatías más comunes en los pacientes diagnosticados con síndrome de Marfan de enero del 2008 a diciembre del 2018 en un hospital de 3° nivel de la ciudad de México

b. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar cuáles son las complicaciones asociadas a las cardiopatías más comunes diagnosticadas en pacientes con síndrome de Marfan.
- Determinar cuál es el manejo médico o quirúrgico que se da a las cardiopatías más comunes diagnosticadas en pacientes con síndrome de Marfan.

MATERIAL Y MÉTODOS

Clasificación de la investigación:

Observacional, retrospectivo, descriptivo, retrolectivo

Universo de estudio

Pacientes en edad pediátrica (de 0 a 18 años) diagnosticados con síndrome de Marfan atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría desde 2008 a 2018

Criterios de inclusión

Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico clínico o molecular de síndrome de Marfan a quienes se le han realizado diagnóstico de cardiopatía congénita con ecocardiograma

Criterios de exclusión

Pacientes pediátricos a quienes se les descartó el síndrome de Marfan

Pacientes con síndrome de Marfan a quienes no se les haya confirmado el diagnóstico de cardiopatía con ecocardiografía

Criterios de eliminación

Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de síndrome De Marfan a quienes se les realizo valoración por parte del servicio de cardiología, pero no se realizó diagnostico concluyente de cardiopatía

VARIABLES

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Iniciales del nombre completo	Denominación de carácter verbal que se le atribuye a un individuo, un animal, un objeto o a cualquier otra entidad, ya sea concreta o abstracta, con el propósito de individualizarlo y reconocerlo frente a otros.	Nominal	1=Diagnóstico Oportuno 2= Diagnóstico Tardío
Edad diagnóstico al	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta el diagnóstico La importancia de esta variable es que correlación con los tipos de cardiopatía	Intervalo	Años
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar la frecuencia en el género	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Método diagnóstico	Método utilizado para confirmar el diagnóstico de síndrome	Nominal	1.- Clínico 2.-Molecular 3.- Ambos
Historia familiar	Es investigación de los hechos pasados en relación a una determinada familia	Nominal	1.- Presente 2. Ausente
Cardiopatía principal diagnosticada	del gr. kardí(ā) καρδία 'corazón' y pátheia πάθεια 'enfermedad') puede englobar a cualquier padecimiento del sistema cardiovascular.	Nominal	1= Insuficiencia mitral 2= Prolapso mitral 3= Dilatación de la raíz aórtica 4= Insuficiencia aórtica 5=Coartación aórtica 6= Dilatación de la arteria pulmonar 7= Otros

Severidad de la cardiopatía momento diagnóstico	Se refiere a la gravedad de la alteración cardiaca al momento del diagnóstico de la cardiopatía	Nominal	1.- Leve 2.- Moderada 3.- Grave
Edad al diagnóstico de la cardiopatía principal	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta el diagnóstico La importancia de esta variable es que identifica la edad de diagnóstico	Intervalo	Años
Cardiopatía asociada	del gr. kardí(ā) καρδία 'corazón' y pátheia πάθεια 'enfermedad') puede englobar a cualquier padecimiento del sistema cardiovascular, esta variable se refiere a una segunda cardiopatía que puede estar asociada a la cardiopatía principal	Nominal	1= Insuficiencia mitral 2= Prolapso mitral 3= Dilatación de la raíz aórtica 4= Insuficiencia aórtica 5=Coartación aórtica 6= Dilatación de la arteria pulmonar 7= Otros
Severidad de la cardiopatía momento diagnóstico	Se refiere a la gravedad de la alteración cardiaca al momento del diagnóstico de la cardiopatía	Nominal	1.- Leve 2.- Moderada 3.- Grave
Edad al diagnóstico de la cardiopatía principal	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta el diagnóstico La importancia de esta variable es que identifica la edad de diagnóstico	Intervalo	Años
Arritmias cardiacas	Alteración del ritmo cardiaco	Nominal	1.- Bloqueo A-V 2.- BRDHH 3.- BRIHH
Cardiomiopatía dilatada	Hipertrofia y dilatación progresiva del corazón causando debilidad a tal punto de disminuir la capacidad de bombear sangre eficazmente	Nominal	1.- Ausente 2.- Leve 3.- Moderada 4.- Severa
Tratamiento inicial	Es el conjunto de medios (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos u otros) cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de las enfermedades o síntomas	Nominal	1.- Vigilancia 2.- Beta bloqueadores 3.- IECAS 4- Inhibidores de los canales de calcio 5 Tx quirúrgico

Tratamiento adyuvante	Es el conjunto de medios (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos u otros) cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de las enfermedades o síntomas	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1.- Vigilancia 2.- Beta bloqueadores 3.- IECAS 4- Inhibidores de los canales de calcio 5 Tx quirúrgico
Clase funcional NYHA al diagnóstico	Clasificación funcional de insuficiencia cardíaca para documentar la gravedad de los síntomas, y evaluar la respuesta al tratamiento	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1.- Grado 1 2.- Grado 2 3.- Grado 3 4.- Grado 4
Clase funcional NYHA actual	Clasificación funcional de insuficiencia cardíaca para documentar la gravedad de los síntomas, y evaluar la respuesta al tratamiento	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1.- Grado 1 2.- Grado 2 3.- Grado 3 4.- Grado 4
Estado actual	Situación clínica actual del paciente	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1.- Vivo con mejoría 2.- Vivo estable 3.- Vivo con deterioro de NYHA 2. Fallecido
Causa de muerte	La lesión o enfermedad que produce un daño fisiológico en el cuerpo, que resulta en la muerte del individuo.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1- Muerte súbita 2.- Arritmia letal 3.- IAM 4.- Disección aórtica 5.- Ruptura 6- Insuficiencia cardíaca 7.- Choque cardiogénico 8.- Otra causa no cardíaca

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

RECOLECCION DE DATOS O INFORMACIÓN

Se hará la recolección de datos utilizando el programa SPSS vs 21

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados obtenidos, se analizaron con el programa SPSS vs 21. De las variables continuas o de intervalo se obtendrá la estadística descriptiva de cada una de estas variables (promedio, desviación estándar, media, mediana y moda). Para caso específico de las variables nominales se obtendrán tablas de frecuencia y medianas.

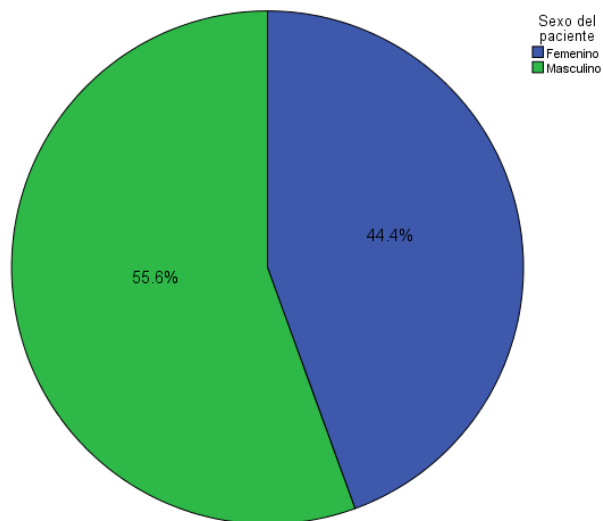
RESULTADOS

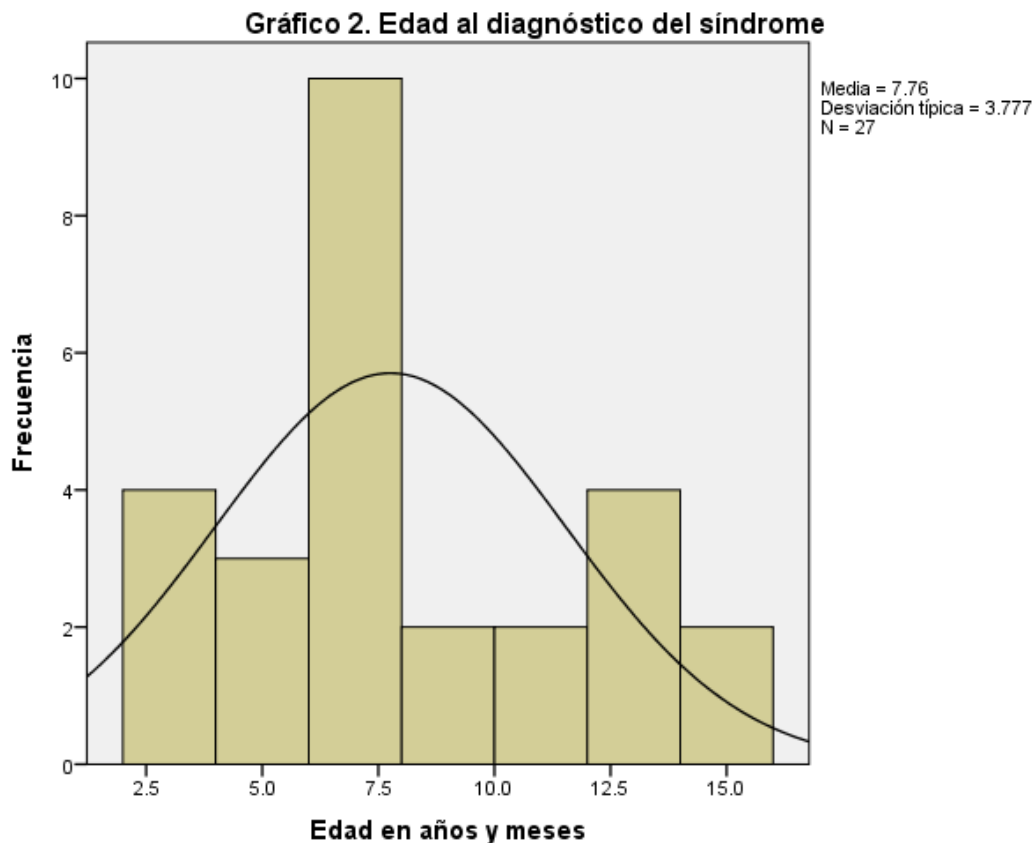
Se realizó la revisión de los expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome de Marfan (CIE 10-Q87.4) en el periodo comprendido de enero del 2008 a noviembre del 2018 obteniéndose un total de 151 expedientes, de los cuales únicamente se tuvo acceso a 107 archivos. De dichos archivos se descartaron 80 expedientes, en su mayoría por diagnóstico definitivo de otras colagenopatías, principalmente Síndrome de Loey- Dietz (uno de los principales diagnósticos diferenciales del síndrome de Marfan pero que aún no tiene codificación en CIE). Del total de expedientes revisados solo se incluyó la información de 27 casos.

De los 27 casos analizados 22 correspondieron al sexo femenino (44.4%) y 15 al sexo masculino (55.6%) (Gráfico 1)

La media de edad al diagnóstico fue de 7 año y 7 \pm 3 años y 7 meses (gráfico 2)

Gráfico 1. Distribución de los sexos





En cuanto a los antecedentes encontramos que 15 pacientes no tenían ningún antecedente familiar de Marfan (55.6% de la muestra), 9 contaban con antecedentes familiares de primer grado (33.3%) y 3 con antecedentes familiares de 2º grado (11.1%). (Tabla 1)

Tabla 1. Antecedentes familiares de Marfan

	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ninguno	15	55.6	55.6	55.6
Familiar 1º grado	9	33.3	33.3	88.9
Familiar 2º grado	3	11.1	11.1	100.0
Total	27	100.0	100.0	

En cuanto al método diagnóstico se reportaron únicamente criterios clínicos, ya que no se realiza de forma accesible la prueba genética en nuestro medio. Se separó el diagnóstico en 2 categorías: criterios de Ghent (14 casos) y en 13 casos el score sistémico con el cual se realizó el diagnóstico, (48.1%). De estos, solamente el 15.4% (2 casos) se le hizo diagnóstico con puntaje mayor a 7.

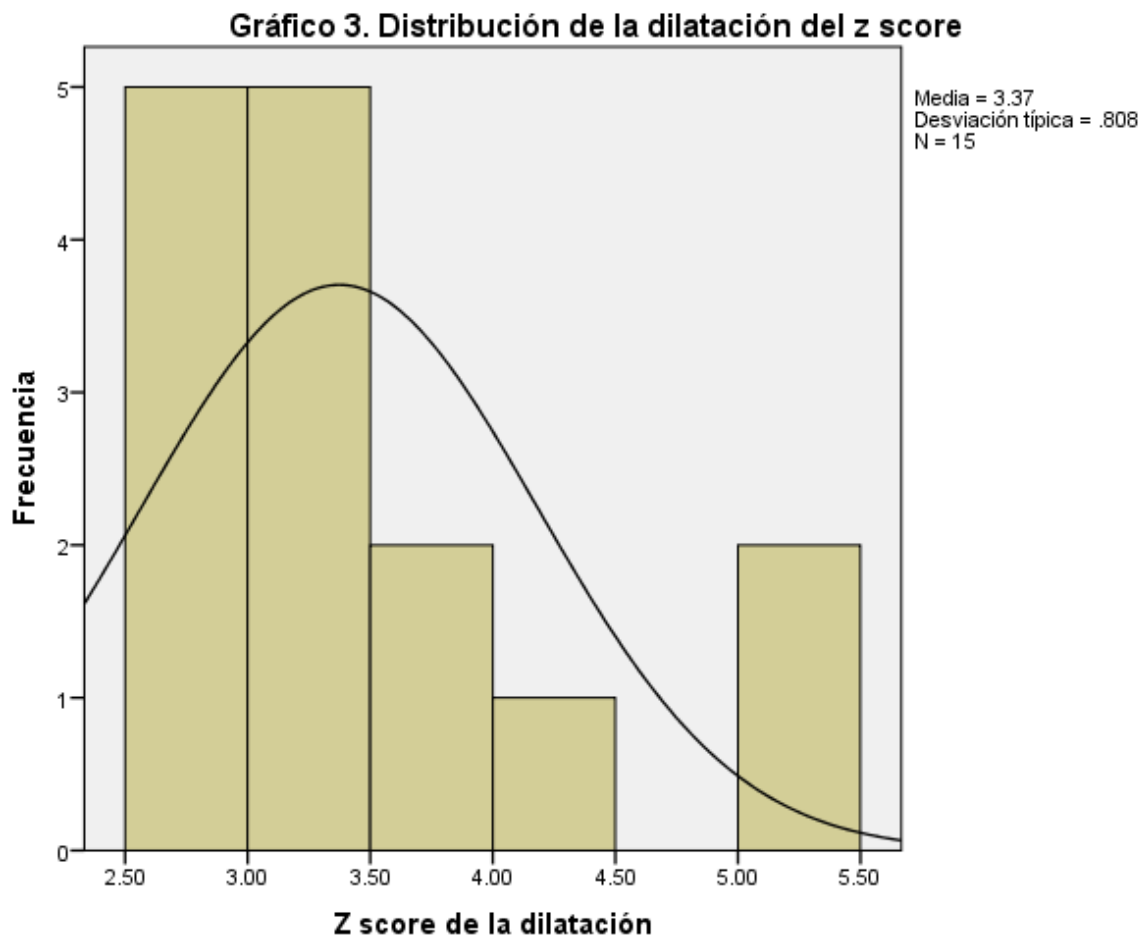
En cuanto a las afectaciones por aparatos y sistemas, a nivel ocular se detectó que 17 pacientes (63%) presentaron subluxación del cristalino unilateral, 5 (18.5%) subluxación bilateral y 3 (11.1%), defectos de la refracción diferentes a los generados por la subluxación del cristalino. Como afectación secundaria, solamente en un caso se asoció a desprendimiento de retina, con 13 casos (48.1%) con asociación de defectos de la refracción (miopía y/o astigmatismo)

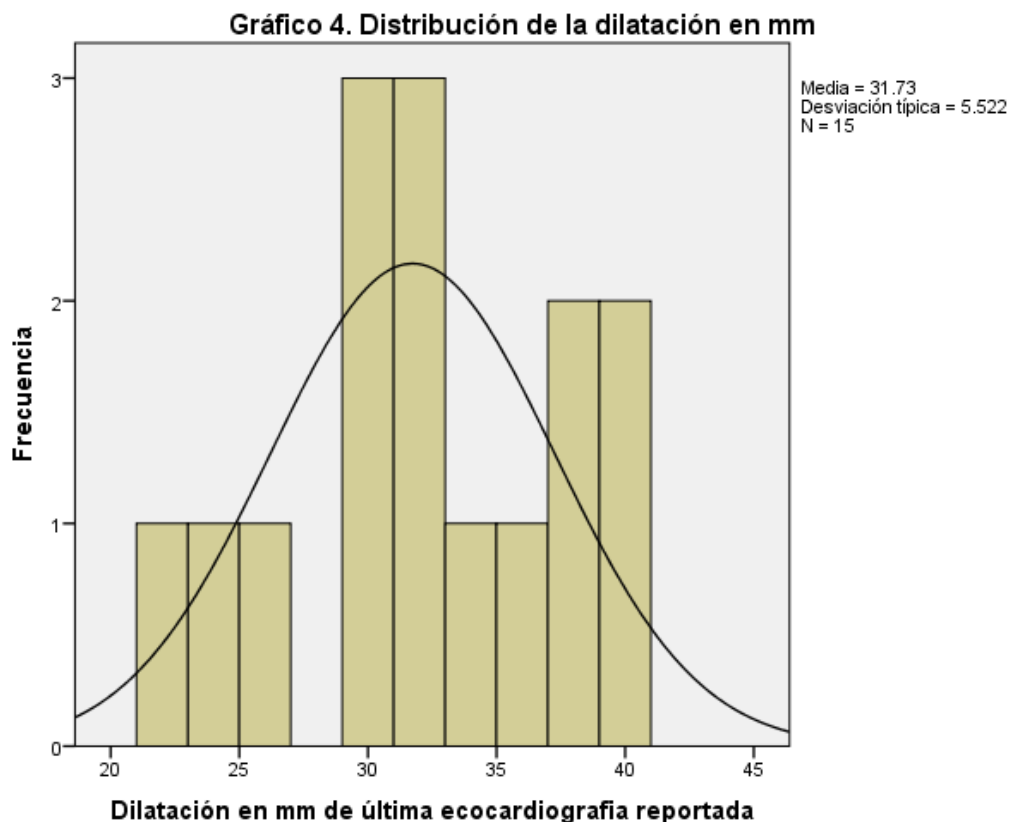
En cuanto a las afectaciones esqueléticas, 10 casos (37%) presento pectum carinatum, mientras la afectación esquelética secundaria predominante fue la cifoescoliosis con 8 pacientes afectados. 17 pacientes (63%) reportó con ectasia dural (63%). Un caso se asoció a mielomeningocele como manifestación neural secundaria y en 2 casos, incluyendo este paciente con mielomeningocele, retraso global del neurodesarrollo.

Al momento del estudio 24 pacientes presentaban alteraciones cardiovasculares siendo la cardiopatía más prevalente la dilatación aortica, la cual se presentó en más de la mitad de los casos (55.5%), seguida por la insuficiencia mitral en 11 pacientes (40.7%), la mayoría clasificada como moderada (72% de los casos reportados). 9 pacientes (33.3%) presentó insuficiencia tricúspidea, mientras que 3 (11.1%) se reportó con prolapso mitral. Las arritmias se presentaron en 2 casos (7.4%), siendo un caso de una preexcitación no clasificada y el otro un bloqueo incompleto de rama derecha. Solo se identificó un caso de hipertensión pulmonar, mientras que si se reportó 3 casos de CIA (11.1%), un caso de dilatación de las arterias pulmonares y otro de insuficiencia de la válvula pulmonar. No se reportó ningún caso de insuficiencia aórtica ni de miocardiopatía. (Tabla 2)

Tabla 2. Manifestaciones cardiovasculares asociadas a síndrome de Marfan	
Manifestación cardiovascular	Pacientes (%)
Dilatación aortica	15 (55.5%)
Insuficiencia mitral	11 (40.7%)
Insuficiencia tricúspidea	9 (33.3%)
Prolapso de la válvula mitral	3 (11.1%)
CIA	3 (11.1%)
Arritmias	2 (7.4%)
Dilatación del tronco pulmonar	1 (3.7%)
Hipertensión pulmonar	1 (3.7%)
Insuficiencia de la válvula pulmonar	1 (3.7%)

La dilatación de la aorta se reportó con en milímetros y en z score. La dilatación media fue 3.37 ± 0.8 con un rango entre el 2.5 y el 5. La dilatación en milímetros se reportó con una media de 31.73 ± 5.5 mm como medición con un mínimo de 22 mm y máximo de 40 mm con una desviación estándar de 5.51 mm





No existe una estandarización respecto al tratamiento: de primera línea se utilizó losartán en 11 casos (40.7%), seguido de propranolol en 5 pacientes (18.5%), candesartán en 3 casos (11.1%), enalapril como opción inicial en 2 pacientes (7.4%) y solo un caso reportado de uso de captopril. En 5 pacientes (18%) no se documentó el uso de medicamentos.

Se realizó cambios en la medicación en el 18.5% de los casos, principalmente a losartán (14.8%), en 2 casos se agregó furosemide y captopril. A 3 pacientes (11.1%) se les realizó un tercer cambio en los medicamentos: 1 caso a candesartán y 2 casos a espironolactona. Las dosis se reportaron de acuerdo en miligramos totales, y no en miligramos por kilogramo de peso, por lo que no se cuenta con una estandarización de la dosificación utilizada.

La clase funcional (NYHA) tuvo la siguiente distribución: 22 (81.5%) con clase funcional I, 4 casos 14.8% con clase funcional II y un solo caso con clase funcional III. De acuerdo a la última nota, se clasifico el estado general de los pacientes, encontrándose 2 casos (7.4%) con deterioro de la clase funcional, en el primer caso con dilatación aortica grave con z score de 5, insuficiencia mitral moderada con prolapso de la válvula e insuficiencia tricúspidea leve; el segundo caso secundario a

un bloqueo incompleto de rama derecha. El resto (92.6%) se mantuvo estable, sin deterioro documentado

No se demostró que existiera una relación significativa entre el grado de dilatación valorado por el Z score con el género (p 0.831), la edad (p 0.72), los antecedentes familiares (p 0.78) o si se realizó el diagnóstico a través de la aplicación del score sistémico (p 0.175). Tampoco tuvo significancia con el puntaje asignado de score sistémico, sin embargo, dichos datos pueden estar limitados debido a la poca cantidad de pacientes que se incluyeron de forma definitiva en el análisis, lo que puede condicionar que no se documente una asociación estadísticamente significativa.

Tabla 3. Relación entre sexo del paciente y z score de la dilatación aórtica						
		Grado de dilatación				Total
		Ninguno	Leve	Moderada	Grave	
Sexo del paciente	Femenino	4	1	1	6	12
	Masculino	8	1	2	4	15
Total		12	2	3	10	27
Ji cuadrada 1.47		gl 4	p 0.831			

Tabla 4. Relación entre grupo etario y grado de dilatación						
		Grado de dilatación				Total
		Ninguna	Leve	Moderada	Grave	
Grupo etario	Menores de 5 años	2	0	1	4	7
	Entre 5 y 12 años	7	1	2	4	14
	Mayores de 12 años	3	1	0	2	6
Total		12	2	3	10	27
Ji cuadrada 3.664		gl 6	p 0.722			

Tabla 5. Relación entre grado de dilatación y antecedentes familiares de Marfan					
		Antecedentes familiares de Marfan			Total
		Ninguno	Familiar 1° grado	Familiar 2° grado	
Grado de dilatación	Ninguna	6	5	1	12
	Leve	1	1	0	2
	Moderada	1	1	1	3
	Grave	7	2	1	10
Total		15	9	3	27
Ji cuadrada 3.320 gl 6 p 0.768					

Tabla 6. Relación entre el grado de dilatación y el método diagnóstico utilizado				
		Método diagnóstico utilizados		Total
		Criterios de Ghent	Score sistémico	
Grado de dilatación	Ninguno	4	8	12
	Leve	1	1	2
	Moderada	3	0	2
	Grave	6	4	10
Total		14	13	27
Ji cuadrada 4.79 gl 3 p 0.175				

DISCUSIÓN

A pesar de que tradicionalmente se había considerado que la dilatación de la raíz aórtica como una manifestación del síndrome de Marfan en la etapa adulta, la experiencia de este instituto demostró que puede ser una manifestación temprana, incluso en pacientes en edad preescolar, con lo cual se refuerza que la medición de aorta es uno de los puntos más importantes en el protocolo de estudio y seguimiento del niño con síndrome de Marfan, aun a edades tempranas.

Así mismo, no se determinó algún factor que pueda predecir cuales pacientes presentaran dilatación aórtica temprana, por lo que el tamizaje debe realizarse de forma sistemática a todos los pacientes. Un punto de oportunidad en la calidad la atención de estos pacientes es la estandarización del tratamiento preventivo de la dilatación aórtica, ya que es un proceso progresivo, que puede deteriorar la calidad de la vida del paciente con síndrome de Marfan e incluso aumentar la mortalidad precozmente. El énfasis se debe realizar en que medicamento utilizar de primera de elección, así como consensar el momento en que se debe de iniciar el tratamiento.

No se documentó que se realizaran estudios para valorar el endurecimiento de la aorta, siendo un predictor más confiable para dilatación y riesgo de disección, por lo que podría ser otro punto importante en la vigilancia implementada.

Correspondiente a la literatura internacional, la segunda patología de presentación más frecuente es la insuficiencia mitral, sin embargo, ninguno de los pacientes requirió reemplazo temprano de la válvula, únicamente se mantuvieron con manejo expectante.

En cuanto al resto de las cardiopatías documentadas, las valvulopatías, incluyendo la insuficiencia mitral, representan una morbilidad predominante. A pesar de no requerir recambio valvular al momento del estudio, es importante asegurarse que la valoración valvular se incluya en la rutina de seguimiento cardiológico

CONCLUSIONES

La malformación cardiovascular más frecuente en los pacientes pediátricos con síndrome de Marfan es la dilatación de la raíz de la aorta.

No encontramos ningún factor dentro de los antecedentes o datos clínicos que nos predigan que pacientes presentarán la dilatación aortica temprana, por lo que el tratamiento farmacológico preventivo y su seguimiento deben protocolizarse e instaurarse de forma temprana en estos pacientes

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Handa K, Abe S, Suresh VV, Fujieda Y, Ishikawa M, Orimoto A, et al. Fibrillin-1 insufficiency alters periodontal wound healing failure in a mouse model of Marfan syndrome. *Arch Oral Biol.* 2018;90(July 2017):53–60.
2. Koo HK, Lawrence KAK, Musini VM. Beta-blockers for preventing aortic dissection in Marfan's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(5).
3. Landis BJ, Veldtman GR, Ware SM. Genotype–phenotype correlations in Marfan syndrome. 2017;103(22):8–11.
4. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;62(4):417–26.
5. Pineda VC AG. Síndrome de Marfan. *Arch Cardiol México.* 2004;74:482–4.
6. Oliva N P, Moreno A R, Toledo G MI, Montecinos O A, Molina P J. Síndrome de Marfán. *Rev Med Chil.* 2006 Nov;134(11):1455–64.
7. M S, B S, F N, S N, D J, S M. Le syndrome de Marfan chez l' enfant et l' adolescent. 2016;(1).
8. Kielty CM. Fell-Muir Lecture: Fibrillin microfibrils: structural tensometers of elastic tissues? *Int J Exp Pathol.* 2017;98(4):172–90.
9. Pyeritz RE. Etiology and pathogenesis of the Marfan syndrome: current understanding. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017 Nov;6(6):595–8.
10. Dale M, Fitzgerald MP, Liu Z, Meisinger T, Karpisek A, Purcell LN, et al. Premature aortic smooth muscle cell differentiation contributes to matrix dysregulation in Marfan Syndrome. Pereira L V., editor. *PLoS One.* 2017 Oct 17;12(10):e0186603.
11. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. Angiotensin II Blockade and Aortic-Root Dilation in Marfan's Syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2787–95.
12. Wanga S, Hibender S, Ridwan Y, van Roomen C, Vos M, van der Made I, et al. Aortic microcalcification is associated with elastin fragmentation in Marfan syndrome. *J Pathol.* 2017 Nov;243(3):294–306.
13. Stanisić M-G, Rzepa T, Gawrońska A, Kubaszewski P, Putowski M, Stefaniak S, et al. Personal resources and satisfaction with life in Marfan syndrome patients with aortic pathology and in abdominal aortic aneurysm patients. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Pol.* 2018;15(1):27–30.
14. Rao P, Keenan JB, Rajab TK, Kim S, Smith R, Amabile O, et al. Total artificial heart implantation in a young Marfan syndrome patient. *Int J Artif Organs.* 2018 Mar 20;41(3):175–7.
15. Cabrera Bueno F, Gallego García De Vinuesa P, Evangelista Masip A. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan. *Cardiocre.* 2011;46(3):85–8.
16. Thacoor A. Mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2017 Jul;12(4):430–4.
17. Merlocco A, Lacro R V., Gauvreau K, Rabideau N, Singh MN, Prakash A. Longitudinal Changes in Segmental Aortic Stiffness Determined by Cardiac Magnetic Resonance in Children and

Young Adults With Connective Tissue Disorders (the Marfan, Loeys-Dietz, and Ehlers-Danlos Syndromes, and Nonspecific Connective Tissue Disorders). *Am J Cardiol.* 2017 Oct;120(7):1214–9.

18. Selamet Tierney ES, Levine JC, Sleeper LA, Roman MJ, Bradley TJ, Colan SD, et al. Influence of Aortic Stiffness on Aortic-Root Growth Rate and Outcome in Patients With the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol.* 2018 May;121(9):1094–101.
19. Aburawi EH, O’Sullivan J. Relation of aortic root dilatation and age in Marfan’s syndrome. *Eur Heart J.* 2007;28(3):376–9.
20. de Beaufort HWL, Trimarchi S, Korach A, Di Eusanio M, Gilon D, Montgomery DG, et al. Aortic dissection in patients with Marfan syndrome based on the IRAD data. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(6):633–41.
21. Schäfer M, Browne LP, Truong U, Jaggars JJ, Mitchell MB, Malone L, et al. Aortic stiffness in adolescent Turner and Marfan syndrome patients. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2018 Apr 19;0(April):1–7.
22. Lu JJ, Slaikeu JD, Wong PY. Ruptured abdominal aortic aneurysm repair in pediatric Marfan syndrome patient. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2018;4(1):20–3.
23. Ratiu I, Virden TB, Baylow H, Flint M, Esfandiarei M. Executive function and quality of life in individuals with Marfan syndrome. *Qual Life Res.* 2018 Apr 18;0(0):0.
24. Hicks KL, Byers PH, Quiroga E, Pepin MG, Shalhub S. Testing patterns for genetically triggered aortic and arterial aneurysms and dissections at an academic center. *J Vasc Surg.* 2018;1–11.
25. Martín CE, García Montero C, Serrano S-F, González A, Mingo S, Moñivas V, et al. The influence of Marfans and bicuspid valves on outcomes following aortic valve reimplantation. *J Card Surg.* 2017 Oct;32(10):604–12.
26. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, Lu CW, Chiu SN, Chen CA, et al. Losartan added to β -blockade therapy for aortic root dilation in marfan syndrome: A randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(3):271–6.

