

11205
62

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO
CHÁVEZ"**

**TITULO: "HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFAN"**

PRESENTA: Dr RICHARD FRANCIS LORIA ALDANA

Exp. en Cardiología

TUTOR: Dra. NILDA ESPINOLA ZAVALA

JEFE DE ENSEÑANZA: JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

MÉXICO DF

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

[Handwritten signature]



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.

INTRODUCCION

El Síndrome de Marfan es uno de los mayores desordenes hereditarios del tejido conectivo, que tiene una prevalencia entre 1-5 por cada diez mil personas y presenta anomalías características en varios sistemas. Es un trastorno autosómico dominante, es decir, que una pareja con un miembro afectado, tiene 50% de posibilidad de tener una descendencia afectada (1,2).

En 1,896 Antoine Marfan, presento un caso de una niña de cinco años a la Sociedad Medica del Hospital de Paris, esta niña presentaba anomalías llamativas del sistema esquelético. Nunca se ha aclarado totalmente si esta paciente era o no afectada por el síndrome de Marfan .(1,2)

Durante el siglo XX se reconocieron manifestaciones adicionales como componentes frecuentes del fenotipo del síndrome de Marfan como ectopia lentis descrita por Borger en 1,914, herencia autosomica dominante descrita por Weve en 1,931, disección aórtica descrita por Etter Guantero en 1,943, prolapso de la válvula mitral por Castaño en 1,975, Pyeritz Wappel en 1,983, en 1,990 Kainulainen y colaboradores localizaron el gen causante del síndrome de Marfan (15q21) (3).

El síndrome de Marfan: es un desorden genético con alto grado de variabilidad en su presentación clínica .

En 1,986 un grupo internacional realiza el primer esfuerzo para establecer los criterios diagnósticos y distinguir el Síndrome de Marfan de desordenes relacionados (4). Posteriormente en 1,996 se propusieron modificaciones a estos criterios, que actualmente se conocen como " Criterios de Gehnt " (5) que se detallan a continuación:

Síndrome de Marfan, Criterios Diagnósticos

SISTEMA	MAYOR	MENOR
<u>Esquelético</u>	Presencia de al menos cuatro de los siguientes componentes Pectus carinatum Pectus excavatum que requiere cirugía Reducción de la extensión menos de 170 grados del codo Signos de Walker-Murdoch (muñeca) y De Steenberg (pulgares) Escoliosis mayor de 20 grados o Espondilolistesis Rotación media del maléolo interno causando pie plano Protrusión acetabular de cualquier grado (erosión acelerada del acetábulo demostrado por radiografía)	Dos componentes mayores o un componente mayor y al menos dos de los siguientes: Pectus excavatum de moderada severidad Hiper movilidad de articulaciones Paladar profundo y arqueado y dientes apiñados Apariencia facial (dolicocefalia, hipoplasia maxilar, enoftalmos, retrognatia y fisuras palpebrales)
<u>Ocular</u>	Ectopia lentis	Al menos dos de los siguientes Cornea anormalmente plana (medida por Queratometría) Aumento de la longitud axial del globo ocular (medida por ultrasonido) Hipoplasia del iris o hipoplasia del músculo Ciliar que causa disminución de la miosis pupilar
<u>Cardiovascular</u>	Al menos una de las siguientes: Dilatación de la aorta ascendente involucrando los senos de Valsalva Disección de la aorta ascendente	Por lo menos uno de los siguientes Prolapso de la válvula mitral con o sin regurgitación mitral Dilatación de la arteria pulmonar antes de los 40 años sin causa evidente Calcificación del anillo mitral antes de los 40 años Dilatación o disección de la aorta descendente o aorta abdominal antes de los 50 años de edad.

Pulmonar

Al menos uno de los siguientes:
Neumotórax espontáneo
Bulas apicales

**Piel
Y tegumentos**

Al menos uno de los siguientes:
Striae strophicae sin causa aparente
Hernia incisional o recurrente

Dura

Ectasia dural lumbosacra (diagnosticada por RMN o TC)

**Historia familiar
/ genética**

Al menos uno de los siguientes:
Antecedente de tener un pariente que llene los criterios
de diagnóstico independientemente
Presencia de una mutación en el FBN1 que causa
Síndrome de Marfan
Presencia de una haplotipo alrededor de FBN1,
Hereditario por un familiar (Diagnosticado por análisis
Ligacional)

BASE MOLECULAR DEL SÍNDROME DE MARFAN: La alteración primaria responsable del síndrome de Marfan, descrita en 1,991 , se localiza en el gen FBN1 localizado en el brazo largo del cromosoma 15 encargado de codificar la proteína del tejido conectivo llamada Fibrilina 1 , que es uno de los mayores componentes estructurales de las microfibrillas asociadas a elastina.

La fibrilina 1 es una glucoproteína cuya masa molecular se ha estimado de 350kD. Una proteína estrechamente relacionada llamada fibrilina 2 también ha sido caracterizado. La fibrilina 1 tiene un contenido inusualmente alto de cisteína (14%) un tercio del cual tiene potencial para formar puentes disulfuro. Estudios in vitro sugieren que la fibrilina 1 es sintetizada de un precursor profibrilina y convertido a la forma madura siendo secretada posteriormente a la matriz extracelular.

El FBN1 es un gen de aproximadamente 110kb de largo cuya información esta distribuida en 65 exones, en la actualidad mas de 100 mutaciones de este gen se han descubierto en individuos afectados con Marfan. Las mutaciones se distribuyen a lo largo de todo el gen con ninguna correlación obvia entre la localización y la severidad fenotípica exceptuando un grupo de mutaciones que causan un síndrome de Marfan neonatal los cuales se localizan en la parte media de la molécula.(6,7)

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Marfan:

- Manifestaciones Esqueléticas: La dolicoestenomelia es uno de los signos físicos más constantes en el examen físico de estos pacientes, esta se refiere a extremidades desproporcionadamente largas en comparación con el tronco, llevando a un aumento en la longitud del brazo con respecto a la talla y en relación a los segmentos superior e inferior (menos de 0.85 en caucásicos y menos 0.78 en descendientes de africanos).
- Aracnodactilia, los signos de Walker y Murdoch están presentes cuando el pulgar y el dedo meñique se pueden unir alrededor de la muñeca, el signo de Steimberg que trata cuando la falange distal del dedo pulgar al extenderse sobre la palma de la mano sobre pasa el margen cubital de la mano, los signos del pulgar y de la muñeca descritos son positivos en aproximadamente el 75% de los pacientes y en el 1 a 2 % de la población normal.

Las deformidades del tórax como pectus carinatum, pectus excavatum, escoliosis mayor de 20 grados, espón dilolistasia, reducción en la extensión a nivel de los

codos (menos de 170 grados), pie plano, protusión del acetábulo (diagnosticado por radiografía de pelvis) son signos esqueléticos específicos y comunes del síndrome de Marfan.

- Manifestaciones Oculares: El 60% de los individuos con síndrome de Marfan tienen ectopia lentis. La dislocación del lente puede ser uní o bilateral y puede ocurrir en cualquier dirección aunque el desplazamiento superior es el hallazgo más común. Aunque la ectopia lentis es una manifestación muy específica puede aparecer en familias sin manifestaciones extraoculares del síndrome de Marfan. Son manifestaciones clínicas primarias adicionales del Síndrome de Marfan la cornea anormalmente plana, el incremento del diámetro axial del globo ocular, iris hipoplásica. también son síndromes comunes la miopía, ambliopía, glaucoma, cataratas, desprendimiento de retina .
- Manifestaciones Cardiovasculares: Estas ocurren en más del 80% de los pacientes. Las manifestaciones más comunes incluyen dilatación de la aorta ascendente involucrando por lo menos los senos de Valsalva, la presencia de regurgitación aórtica, la disección de la aorta ascendente, y el prolapso de la válvula mitral con o sin regurgitación.

La prevalencia de las manifestaciones cardíacas varían con la edad, en los niños con el prolapso de la válvula mitral y la regurgitación mitral severa son las manifestaciones cardíacas más comunes. En los adultos, predominan la dilatación de la raíz aórtica, la regurgitación aórtica y la disección aórtica.

- **Manifestaciones de otros sistemas:** Se pueden detectar bulas apicales en radiografías de tórax con relativa frecuencia. Ocurre neumotórax espontáneo en el 5% de los pacientes. Hernias incisionales y recurrentes son manifestaciones comunes, ectasia dural lumbosacra diagnóstica por MRI o TAC se puede diagnosticar en más del 40% de los pacientes y usualmente se manifiesta como un dolor persistente en la espalda baja.(4,5)

Diagnóstico Diferencial: Se debe diferenciar el Síndrome de Marfan de las siguientes patologías: La Homocistinuria, aracnodactilia congénita, aneurisma aórtico familiar, fenotipo MASS (individuos que no cumplen criterios diagnóstico de Marfan pero tienen signos clínicos sugestivos de un desorden sistémico del tejido conectivo), el síndrome de prolapso mitral familiar, ectopia lentis familiar, síndrome de Stickler.(7,8,9,10)

Los hallazgos Ecocardiográficos registrados en la literatura son: *La dilatación del tronco de la arteria pulmonar: Su prevalencia y pronóstico aun son desconocidos . los aneurismas de la aorta ascendente, la disección aórtica(fig. 1A), la regurgitación aórtica, el prolapso de la válvula mitral, la lesión multivalvular y el aneurisma del Septum Interatrial;* este último hallazgo ecocardiográfico solo se ha reportado en forma aislada en asociación con el Síndrome de Marfan.

La historia natural del Síndrome de Marfan se ha caracterizado por progresión las manifestaciones de varios órganos usualmente no están presentes al nacer haciendo el diagnóstico durante el periodo neonatal difícil en ausencia de una historia familiar positiva. Las manifestaciones esqueléticas se hacen aparentes durante la niñez, las deformidades del

tórax y la escoliosis empeoran durante la pubertad. Ni la ectopia lentis ni la subluxación del cristalino está presente al nacimiento pero comúnmente se diagnostican durante el primer año de vida. El tamaño del arco aórtico es mayor a lo normal (por edad y por superficie de área corporal) en la niñez temprana y la magnitud de la dilatación se incrementa marcadamente durante la pubertad. Antes de disponer de técnicas quirúrgicas avanzadas para la reparación o cambio aórtico esta era la causa de mayor mortalidad cardiovascular y por ende la reducción de la expectativa de vida.(15)

El manejo clínico de los pacientes con Marfan requiere un esfuerzo coordinado de una variedad de especialidades que suele ser mejor logrado en un centro multidisciplinario, la evaluación diagnóstica inicial necesita elementos combinados de historia, historia familiar, examen físico, medidas antropométricas, una evaluación oftalmológica, examen ecocardiográfico, determinación de niveles de homocisteína en plasma y orina, y ocasionalmente otros estudios diagnósticos, como TAC y MRI. El síndrome de Marfan es una condición crónica y progresiva por lo que los pacientes afectados deben ser educados acerca de su enfermedad y alentados a participar activamente en el manejo de su enfermedad. Se deben hacer valoraciones ecocardiográficas periódicas para la vigilancia de la progresión de las patologías cardiovasculares descritas previamente.

Escapa a los objetivos de esta revisión hacer una descripción detallada del manejo farmacológico y quirúrgico de estos pacientes.(15,16,17,18)

En la presente investigación estudiamos un grupo de pacientes con diagnóstico de síndrome de Marfan (establecido por criterios de Ghent) con el objetivo de establecer la incidencia

de las diferentes patologías cardiovasculares asociadas a este padecimiento en la población mexicana.

El objetivo del estudio fue determinar la incidencia de las alteraciones cardiovasculares para orientar al cardiólogo a la búsqueda de estos defectos en pacientes asintomático y realizar medidas correctivas en forma temprana cuando sean necesarias.

Nuestra hipótesis al principio del estudio fue:

“La incidencia de las diferentes anomalías cardiovasculares diagnosticadas por ecocardiografía en este grupo de pacientes con Síndrome de Marfan es similar a los reportados en otras publicaciones internacionales?”

Objetivos

Objetivo General: Determinar la incidencia de anomalías cardiovasculares diagnosticadas por ecocardiografía en este grupo de pacientes con Síndrome de Marfan en la población mexicana.

Objetivos Específicos:

- Comparar nuestros hallazgos con los de otros grupos de investigación .
- Determinar en que grupos etareos se presentan con mayor incidencia los diferentes trastornos.

Metodología

Se estudiaron 63 pacientes pertenecientes a la consulta externa del servicio de reumatología y cardiología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes de cualquier edad que cumplan los criterios diagnósticos de Síndrome de Marfan.
- Que pertenezcan a la consulta externa o al servicio de hospitalización de este centro hospitalario.

Los Criterios de exclusión fueron:

- Pacientes que no cumplan a cabalidad con los criterios diagnósticos de Síndrome de Marfan, aun cuando tuvieran criterios mayores aislados.
- Que no sean pacientes de esta institución.

⇒ **METODO:**

Se procedió a realizar ecocardiograma transtoracico y/o transesofagico a todos los pacientes, haciendo mediciones a nivel de raiz aórtica, anillo aórtico, senos de Valsalva, aorta ascendente proximal, arco aórtico y aorta descendente. Estos son los valores normales: anillo aórtico máximo de 26mm, aorta ascendente proximal de

34mm, a nivel de senos de Valsalva de 36mm, a nivel de arco aórtico de 36mm, aorta descendente antes de arterias renales 22mm, y 1.8 mm a nivel infrarenal.

- Se determinó de la existencia de prolapsos valvulares , basándose en criterios morfológicos por imágenes ecocardiograficas , esto a nivel de las válvulas: mitral , tricuspide, aórtica y pulmonar.
- Se determinó y cuantificación del grado de insuficiencia valvular existente utilizando el método Doppler color pulsado y continuo .
- Se midieron los diámetros del ventriculo y auricula izquierda . (se tomo como diámetros telediastolico máximo normal el de 52mm, y diámetro telesistolico de 35mm)
- Se determinó el diámetro del tronco de la arteria pulmonar y el anillo pulmonar comparándolo con los estándares aceptados y de esta forma se estableció si existe o no-dilatación de la arteria pulmonar. (valor máximo normal para el tronco de la arteria pulmonar de 29mm y para el anillo pulmonar de 22mm)
- Se determinó la existencia o no de aneurisma del septum interatrial .Este se estableció al tener un abombamiento del septum interatrial mayor o igual de 0.8cm. hacia uno u otro lado, con una base de 1cm, sin que existiera hipertensión arterial de la arteria pulmonar y otros factores hemodinámicos..
- Las mediciones a nivel de grandes vasos para adultos de acuerdo a las medidas máximas aceptadas internacionalmente (6) (ver tabla I y II), para niños se calculo de acuerdo a peso y a la superficie corporal)
- Se determino la existencia o no de disección aórtica a cualquier nivel.

Cuadro I

Criterios Específicos por Sexo para los Límites Normales Superiores de las Dimensiones de la Raíz Aórtica en Adultos(13).

	Hombres		Mujeres	
	Absoluto (cm)	Índice (cm/m ²)	Absoluto (cm)	Índice (cm/m ²)
Anillo aórtico (%)	3.1 (97)	1.6 (100)	2.6 (97)	1.6 (100)
Senos de Valsalva (%)	4.0 (99)	2.1 (99)	3.6 (96)	2.1 (97)
Arco aórtico (%)	3.6 (97)	1.9 (98)	3.2 (100)	1.9 (97)

Cuadro II

Diferencias por sexo en las dimensiones de raíz aórtica en adultos(13)

	Valores Absolutos (cm)			Valores Indexados (cm/m ²)		
	Hombre	Valor P	Mujeres	Hombre	Valor P	Mujeres
Anillo	2.6±0.3	-0.001	2.3±0.2	1.3±0.1	NS	1.3±0.1
Senos de Valsalva	3.4±0.3	-0.001	3.0±0.3	1.7±0.2	NS	1.8±0.2
Arco aórtico	2.9±0.3	-0.001	2.6±0.3	1.5±0.2	NS	1.5±0.2
Ao Ascendente Prox.	3.0±0.4	-0.001	2.7±0.4	1.5±0.2	NS	1.6±0.3

⇒ VARIABLES:

- *Independientes:*

- Sexo, edad.

- *Dependientes:*

- Diámetro de raíz aórtica medido en diferentes niveles de la aorta esto es : anillo aórtico , senos de Valsalva, aorta proximal ascendente, arco aórtico, aorta descendente. (todos expresados en mm).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Aneurisma del Septum Interatrial medido en eje corto paraesternal .
- Diámetro a nivel del tronco de la arteria pulmonar medido en eje corto paraesternal a nivel de grandes vasos.
- Diámetro a nivel del tronco de la arteria pulmonar medido en eje corto paraesternal a nivel de grandes vasos expresado en milímetros.
- Prolapso valvular mitral (mas de 2 milímetros por arriba del anillo mitral) en eje largo paraesternal.
- Prolapso valvular tricuspideo (criterios morfológicos: valvas redundantes que prolapsan) en eje largo de cavidades derechas y apical de cuatro cámaras.
- Prolapso valvular aórtico (prolapso en diástole al ventriculo izquierdo) en eje largo paraesternal.
- Insuficiencia valvular mitral (diagnosticada por Doppler color y continuo , expresado como ligera , moderada y severa) utilizando el corte apical de cuatro cámaras.
- Insuficiencia valvular aórtica (diagnosticada por Doppler color y continuo, expresado como ligera, moderada y severa). En los ejes largo paraesternal y apical de cinco cámaras.
- Insuficiencia valvular tricúspidea (diagnosticada por Doppler continuo, expresado como ligera, moderada y severa) en el eje apical de cuatro cámaras.
- Diámetro anteroposterior auricular izquierdo expresado en milímetros, en eje largo paraesternal.
- Diámetro telediastolico del ventriculo izquierdo expresado en milímetros por eco bidimensional en eje largo paraesternal.

- Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo expresado en milímetros por eco bidimensional en eje largo para esternal.
- Disección aórtica en las diferentes proyecciones : eje largo paraesternal , supraesternal y subcostal.

⇒ **RECURSOS:**

- Se utilizó un ecocardiografo marca Hewlett Packard, sonos 5500 con sus respectivos transductores para ecocardiografia transtoracica y transductor transesofagico de 5 Mhz .
- 1 ecocardiografista experto
- 63 de pacientes con síndrome de Marfan.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

-Estudiamos 63 pacientes con Síndrome de Marfan de los cuales 32 eran mujeres (51%) y 31 hombres (49%), como se puede observar en la grafica # 1.

-De todos estos pacientes 26 se encuentran entre los 16 y 30 años de edad es decir el 41.26%, 20 son menores de 15 años o sea el 31.74%, 14 se encuentran entre los 31 y 45 años correspondiendo al 22.2%, 2 pacientes están entre los 46 y 60 años de edad (3.74%) y 1 paciente era mayor de 60 años (1.58%) (ver grafica #2).

- De todos los pacientes el 66.6% (42) tenían el antecedente familiar de síndrome de Marfan, 20 no tenían antecedentes de ningún tipo, 3 eran hipertensos y 7 eran fumadores (ver tabla 1).

- Las anomalías a nivel aórtico encontradas fueron: 4 (6.34%) pacientes con dilatación a nivel del anillo aórtico (1 hombre y 3 mujeres), 28 presentaban dilatación a nivel de senos de Valsalva que era un 44% (15 hombres y 13 mujeres), en la aorta ascendente proximal 8 tuvieron dilatación (12.69% . fig. 1B), 1 paciente tuvo dilatación a nivel del arco aórtico (1.58%), 14 (22%) tuvieron dilatación a nivel de aorta abdominal.(ver grafica 3).

- Dos pacientes tuvieron dilatación a nivel del tronco de la arteria pulmonar, 45 pacientes presentaban dilatación a nivel del anillo pulmonar.(ver grafica 3).

- Cincuenta y un pacientes presentaban prolapso de la válvula mitral (fig. 2 y 3) de los cuales 29 tenían insuficiencia mitral (tabla 2, 3, grafica 6), en 49 casos se encontró prolapso de la válvula tricúspide, de los cuales 34 pacientes presentaban insuficiencia tricúspide (tabla 2,3, grafica6). Se encontró prolapso valvular aórtico en 10 pacientes de los cuales solo 1 presentaba insuficiencia aórtica (tabla 2, 3, grafica 6, Fig. 4). En total 17 pacientes presentaron prolapso de la válvula pulmonar de los cuales 14 tenían insuficiencia valvular pulmonar (tabla 3, grafica 6).

- En 21 pacientes se encontró aneurisma del septum interatrial de los cuales 19 pacientes tenían coexistencia con prolapso de la válvula mitral.

- De los 63 pacientes 3 pacientes no presentaron lesiones valvulares. Los pacientes con lesiones valvulares tuvieron las siguientes características : 2 pacientes con lesión en 1 sola válvula que fue la mitral en todos los casos, 18 tuvieron involucro de 2 válvulas cardiacas y 40 pacientes tenían anomalías en más de 2 válvulas (gráfica 4,).

- Dentro de las anomalías de las cavidades cardiacas 9 pacientes tuvieron dilatación de la aurícula izquierda de los cuales 7 tenían coexistencia de prolapso valvular mitral y de estos 4 presentaban insuficiencia mitral (tabla 4, grafica).

-Cinco pacientes tuvieron hipertrofia del septum interventricular, 3 pacientes presentaron hipertrofia de la pared posterior, 6 presentaban aumento del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, 4 pacientes con aumento del diámetro sistólico ventricular izquierdo.

-En cuatro pacientes se encontró disección a nivel de aorta abdominal, todos estaban asintomático, ninguno tenía antecedentes aparte del síndrome de Marfan.

Tabla 1
Antecedentes de importancia encontrados

Antecedentes	No pacientes	Porcentaje
Hipertensión arterial sistémica	3	4
Tabaquismo	7	10
Antecedentes familiares de Sx Marfan	42	58
Ningún antecedente	20	28

Tabla No 2
Anormalidades válvulares
ecocardiograficas encontradas

Patologías ecocardiograficas encontradas	No de pacientes	porcentaje
Aneurisma del septum atrial	21/63	33
Prolapso de la válvula mitral	51/63	80
Prolapso de la válvula tricúspide	43/63	68
Prolapso de la válvula aórtica	10/63	15
Prolapso de la válvula pulmonar	17/63	26

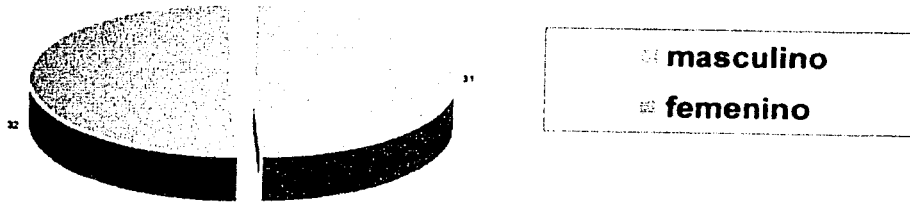
Tabla No 3
Anormalidades funcionales válvulares
por ecocardiografía

Patología ecocardiografica Encontrada	No de Pacientes	Porcentaje
Insuficiencia mitral	29/63	46
Insuficiencia tricúspide	34/63	53
Insuficiencia aórtica	7/63	11
Insuficiencia pulmonar	19/63	30
Estenosis válvular	0/63	0

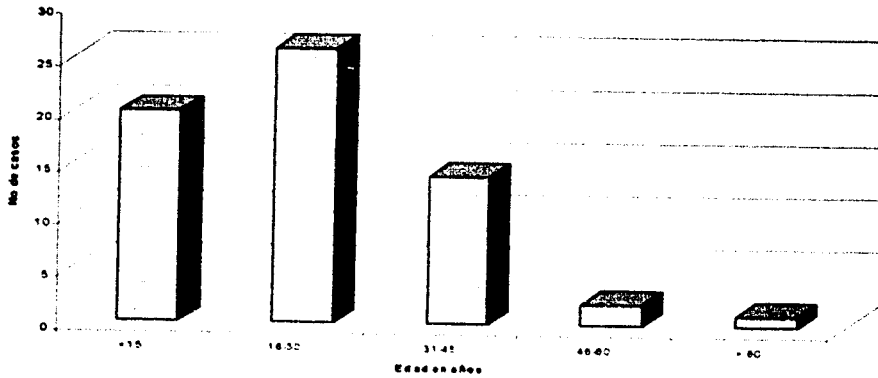
Tabla No 4
Anormalidades ecocardiograficas de las
dimensiones de las cavidades cardiacas

Anormalidades	No pacientes	Porcentaje
Dilatación de la aurícula izquierda	9/63	14
Hipertrofia del septum ventricular	5/63	8
Hipertrofia de la pared posterior del VI	3/63	5
Aumento del diámetro diastólico del VI	6/63	9
Aumento del diámetro sistólico del VI	4/63	6

Grafica 1
Distribucion por sexo



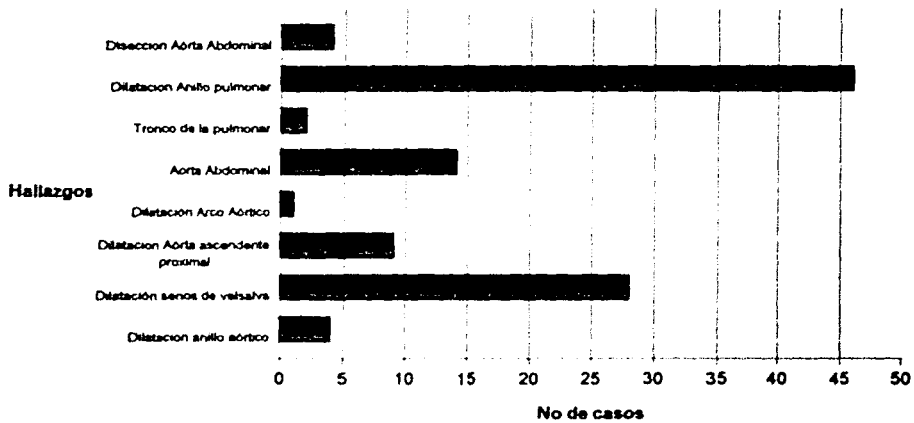
Grafica 2
Distribucion por edades



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

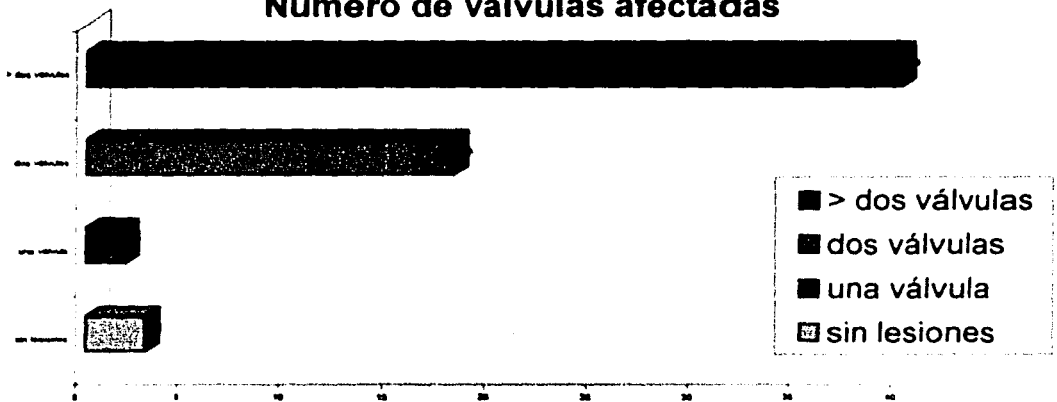
Grafico 3

Anormalidades a nivel de grandes vasos



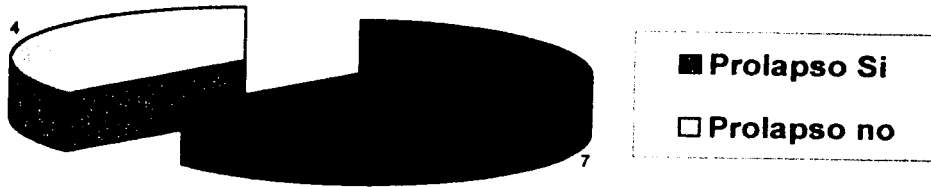
Grafica 4

Número de válvulas afectadas

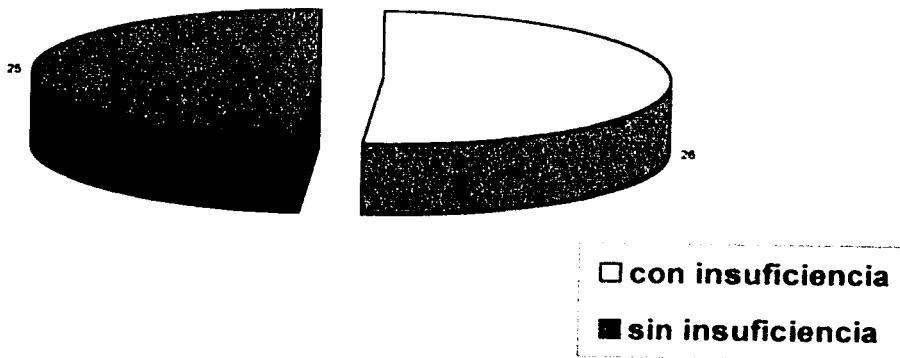


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grafica No 5
Prolapso de la la mitral en pacientes con
dilatación de la aurícula izquierda

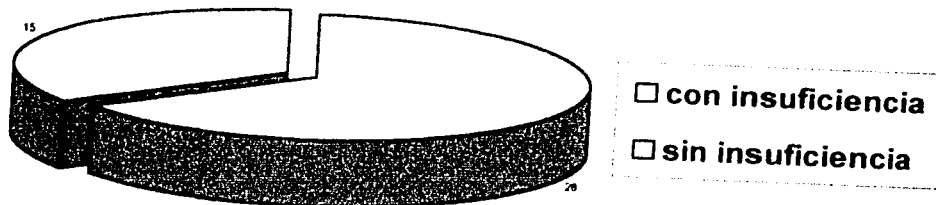


Grafica No 6
Insuficiencia mitral en pacientes con prolapso mitral

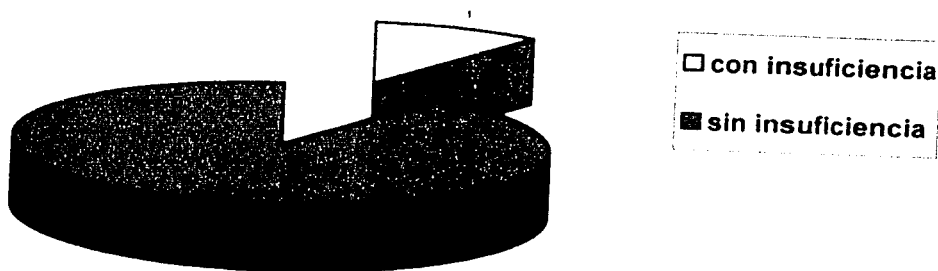


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grafica No 7
Insuficiencia tricuspidea en pacientes con
prolapso tricuspideo

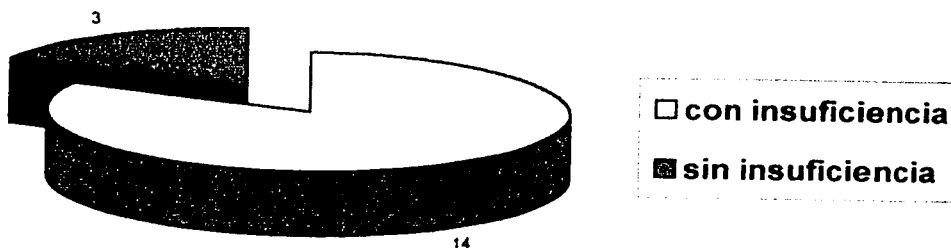


Grafica 8
Insuficiencia aortica en pacientes con prolapso
aórtico

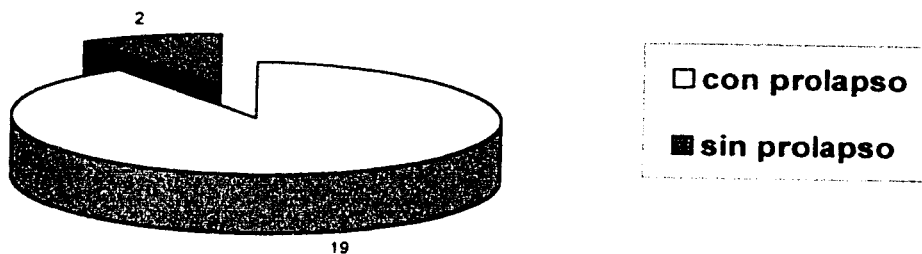


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grafica 9
Insuficiencia valvular pulmonar en pacientes con
prolapso pulmonar



Grafica 10
Pacientes con aneurisma del septum interatrial con
prolapso mitral



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

Las anomalías cardiovasculares pueden detectarse por ecocardiografía en un gran porcentaje de los pacientes que padecen de síndrome de Marfan (12). En series internacionales el prolapso valvular mitral se ha encontrado hasta en el 80% ó más de los individuos afectados por esta enfermedad lo cual concuerda con nuestra serie de pacientes donde encontramos prolapso valvular mitral en 89% es decir en 51 pacientes, veintiséis pacientes (51%) tenían insuficiencia mitral lo cual reviste mucha trascendencia ya que se ha reportado que una proporción importante de pacientes con evidencia ecocardiografica de prolapso valvular mitral é insuficiencia mitral no tienen evidencia clínica de este síndrome. (13,12).

A nivel aórtico esta descrito que el 50% de los niños y hasta el 80 % de los adultos con síndrome de Marfan pueden tener dilatación a nivel de los distintos segmentos de la arteria aorta. En la presente serie alrededor del 40% de los pacientes tuvieron dilatación en algún nivel de la arteria aorta.

En cuanto a los aparatos valvulares, varios estudios patológicos y quirúrgicos en este tipo de pacientes han demostrado degeneración mixomatosa valvular, es cuando puede presentarse enfermedad multivalvular en estos pacientes, ya sea de una válvula casi en la mayoría de pacientes. Nosotros encontramos que el 64% (40 pacientes) tuvieron afectación de mas de una válvula a la vez, el 28 % (18) presento afección de 2 válvulas , 2 pacientes tuvieron afección de 1 válvula y 3 pacientes no tuvieron

evidencia de patología valvular. La válvula mas frecuentemente afectada en todos los casos fue la válvula mitral, seguida por la tricúspide y en nuestra investigación de manera sorpresiva un porcentaje importante de casos (17 pacientes) tuvo prolapso valvular pulmonar acompañado en el 90 % de los casos de insuficiencia valvular de la misma. Actualmente es desconocido que implicaciones pronosticas tiene la insuficiencia pulmonar en los pacientes con síndrome de Marfan será motivo de hacer un seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

A nivel de las cavidades cardiacas 9 pacientes presentaron dilatación de la aurícula izquierda de los cuales en 7 coexistía con prolapso de la válvula mitral. De estos 7 pacientes 4 tenían insuficiencia mitral lo cual pudiera sugerir que la enfermedad per se puede ser causa de dilatación de las cavidades cardiacas (20, 21, 22) y esto a su vez se puede ver favorecido por la insuficiencia valvular mitral.

Seis pacientes presentaron aumento del diámetro telediastolico del ventrículo izquierdo, 2 pacientes presentaban prolapso valvular mitral é insuficiencia mitral, también hubieron 2 pacientes con insuficiencia mitral sin prolapso valvular mitral, aunque en estos casos puede considerarse como una variante normal.

Cuatro pacientes tuvieron aumento del diámetro telesistolico del ventriculo izquierdo 50% (2) de los cuales tenían insuficiencia mitral por prolapso valvular mitral.

Ninguno de los pacientes con dilatación de cavidades cardiacas presentó otro factor de riesgo además de la enfermedad per se para dicho hallazgo es decir que ninguno era hipertenso, dislipidemico, ni fumaba (que fueron los factores de riesgo investigados).

Cinco pacientes presentaron hipertrofia del septum interventricular de los cuales solo un paciente era hipertenso, debiendo recordarse que esta reportada la hipertrofia miocárdica en pacientes con síndrome de Marfan (20). Igualmente 3 pacientes tuvieron hipertrofia de la pared posterior del ventrículo izquierdo.

Como hallazgo nuevo mencionamos el de aneurisma del septum interauricular encontrado en 21 pacientes de nuestra serie, siendo esto sumamente interesante pues su asociación con el síndrome de Marfan ha sido descrita solo en casos aislados, esta es la primera vez que se publicara una serie donde se buscó deliberadamente la asociación de aneurisma del septum interatrial con el síndrome de Marfan. Este hallazgo como se menciona estuvo presente en el 33% de los pacientes el 90% de los cuales a su vez tenían prolapso valvular mitral, con insuficiencia mitral en el 28% de los casos y dilatación auricular izquierda asociada en el 33% de los casos. Esto sugiere que el síndrome de Marfan podría ser la causa básica el cual a su vez está asociado con el prolapso valvular mitral e insuficiencia mitral. Probablemente estos hallazgos coexisten de manera fortuita en estos pacientes, esto no se puede establecer con este trabajo de investigación para ello se necesitaría hacer un seguimiento desde edades muy tempranas para ver su edad de inicio y si es favorecida ó no por la coexistencia de insuficiencia valvular mitral. también de esa manera se podría establecer la implicación pronóstica del aneurisma del septum interatrial, ya que se ha encontrado asociación de esta entidad con eventos vasculares cerebrales.

CONCLUSIONES

- La incidencia de las anomalías ecocardiográficas encontrada en nuestra serie de pacientes es similar a la publicada internacionalmente, a excepción de la gran incidencia de prolapso valvular pulmonar con insuficiencia valvular pulmonar; todavía no reportado en la literatura.

Por otro lado se encontró aneurisma del septum interatrial en el 33% de los casos hasta la fecha. En la literatura solo se han reportado casos aislados asociados a síndrome de Marfan. Quizás será conveniente integrarlo como uno de los criterios cardiovasculares de este síndrome.

- Se desconoce totalmente la implicación pronóstica de hacer el diagnóstico de aneurisma del septum interatrial en pacientes con síndrome de Marfan.

RECOMENDACIONES

- Se debe buscar deliberadamente en pacientes asintomático con diagnóstico de síndrome de Marfan la presencia de anomalías cardiovasculares asociadas a nivel de los grandes vasos, con el fin de considerar tempranamente las medidas farmacológicas para atenuar su progresión.

- Se debe hacer seguimiento periódico a todos los pacientes en quienes se establezca el diagnóstico de síndrome de Marfan en edades tempranas para ver a que edades se presentan la mayoría de anomalías cardiovasculares asociadas y valorar la evolución de la patología cuya historia natural desconocemos en este tipo de pacientes tales como la insuficiencia pulmonar, aneurisma del septum interatrial.

- Se debe buscar de manera intencionada en todo ecocardiograma que se realiza a pacientes con síndrome de Marfan la presencia de aneurisma del septum interatrial.

- Se deben formar bases de datos a nivel institucional y nacional con el fin de establecer cual es la historia y el pronóstico de nuestros pacientes con síndrome de Marfan.

COPIA RESUMEN
DE LA BIBLIOTECA

Bibliografia

1. *Marfan* AB: Un cas de deformation congenitale des queatres membres plus pronocce aux extremités caracterisee par l'alongement des os avec un certain degre d'amincissement. Bull Mem Soc Med Hop Paris 13:220-226, 1896.
2. *Kainulainen* K, *Karttunen* L, *Puhakka* L, et al: Mutations in the fibrillin gene responsible for dominant ectopia lentis and neonatal Marfan syndrome. Nat Genet 6:64-69, 1994.
3. *Lee* B, *Godfrey* M, *Vitale* E, et al: Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. Nature 352:330-334, 1991.
4. *Beighton* P, *de Paepe* A, *Danks* D, and 17 co-authors. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin 1996. Am J Med Benet 1988; 29: 581-94.
5. *De Paepe* A, *Devereux* R, *Dietx* H, *Hennekan* R, *Pyeritz* R. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996; 62: 417-26.
6. *Glesby* M, *Pyeritz* R. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. JAMA 1989; 262:523-8.
7. *Ramirez* F. Fibrillin mutations in Marfan síndrome and related phenotypes. Curr Opin Genet Dev 1996; 6: 309-15.

8. Pyeritz RE, McKusick VA, The Marfan Syndrome: Diagnosis and management. *N Engl J Med* 300: 772-779, 1,979.
9. Pyeritz RE, Homocystinuria. In Beighton P (ed): *McKusick's Heritable Disorders of Connective tissue*. Ed 5, St. Louis , Mosby, pp 137-178.
10. Dietz HC, Pyeritz RE: Mutations in the human gene for fibrillin 1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet* 4: 1799 – 1809, 1995.
11. Nollen, G J: Pulmonary artery root dilatation in Marfan syndrome: quantitative assessment of an unknown criterion. *Volume 87 (5)* , pp 470-471, 2002.
12. Patricia C. Come, MD: *Echocardiographic Assessment of Cardiovascular Abnormalities in the Marfan Syndrome*. Volumen 74; pp. 465-474. 1,983.
13. Richard B. Devereux, MD: Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in Normal children and adults. *64:507-517*. 1,989.
14. Ognjen Simic, MD: Aneurysms of the Ascending Aorta: Diagnostic Features and Prognosis in Patients with Marfan's syndrome versus hypertension. *Clin. Cardiol*. Vol.21, pp 817-824. 1,998.
15. Victor A. McKusick, M.D.: *The Marfan Syndrome: Diagnosis and Management*. *The new england journal of medicine*. April 5, 1,979. pp 772-777.
16. Yoshiki Fujiseki, MD.: Myocardial Involvement in the Marfan Syndrome. *Jpn. Heart J*. November 1985; pp. 1043 – 1050.
17. Bapineedu Gondi, MD., and Navin C. Nanda, MD. Echo features of atrial septal aneurysms. *Circulation*. Vvol.63, No. 2, February 1981, pp 452-457.
18. Carlo Longhini, MD: Atrial Septal aneurysm: Echocardiographic Study. *Am J Cardiol* 1985; 56: 653 – 656.

19. Marcia M. Barbosa.: Aneurysms of the atrial septum diagnosed by echocardiography and their associated cardiac abnormalities. International Journal

20. Yoshiki Fujiseke, MD, Keiko Okuno , MD- Myocardial involvement in the Marfan Syndrome . Jpn Heart J. November 1985. 1043-1050.

21. Brown OR. DeMots H. Kloster FE. Roberts A. Menashe VD Beals RK. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's Syndrome: an echocardiographic study. Circulation 1975. 52-651-7.

22. Spangler RD . Nora JJ. Lortscher RH. Wolfe RR. Okin JT. Echocardiography en Marfan's syndrome . Chest 1976. 69-72-8.

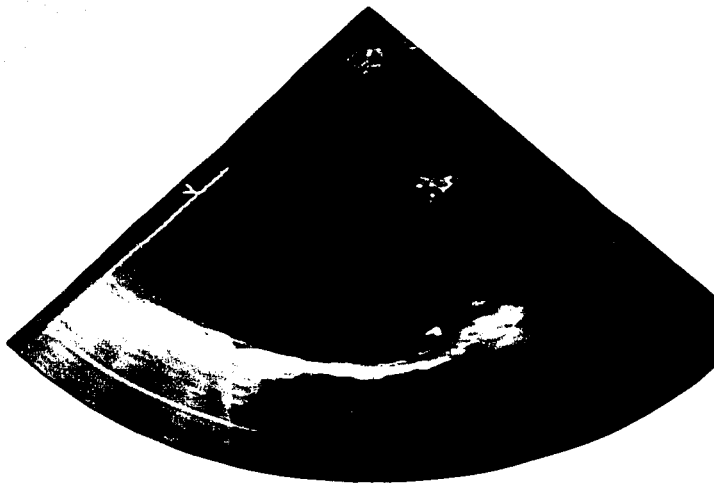


Fig. 1.A. Ecocardiograma transesofagico. Se observa disección de aorta descendente, con Doppler color se demuestra el sitio de ruptura.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

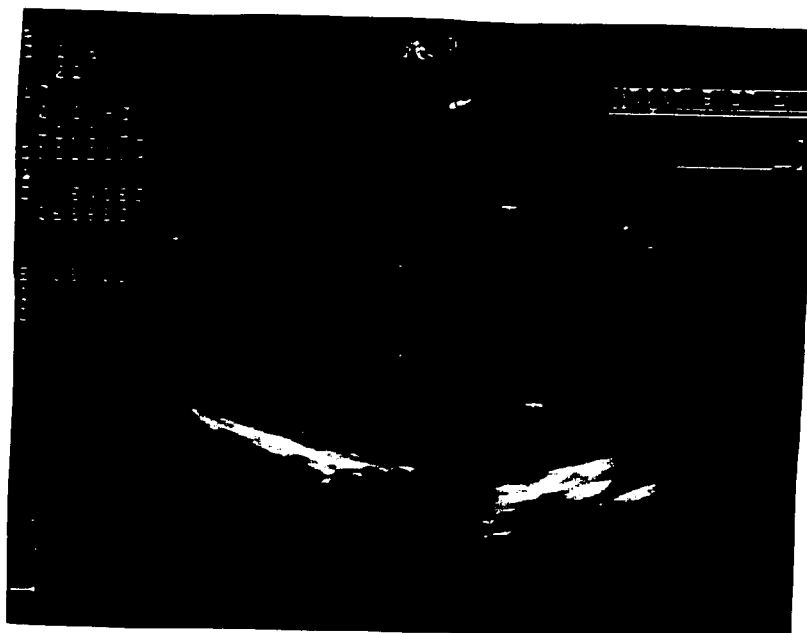


Fig 1.B Ecocardiograma transtoracico. En el eje largo paraesternal se observa dilatación de la raíz aórtica, de la aorta ascendente (diámetro 50 mm)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

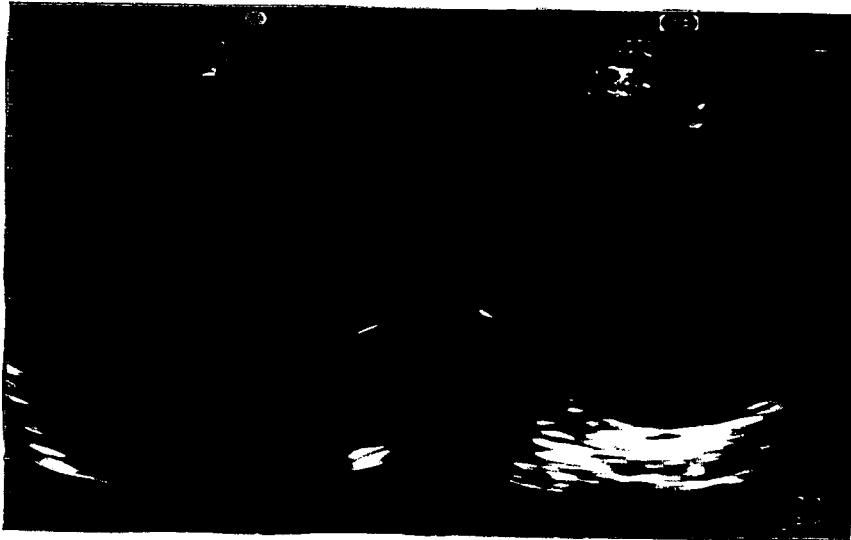


Fig. 2 imágenes bidimensionales y eje corto paraesternal a nivel de la válvula mitral. Se observa prolapso de ambas valvas mitrales (flechas) y aneurisma del septum interauricular(flechas)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

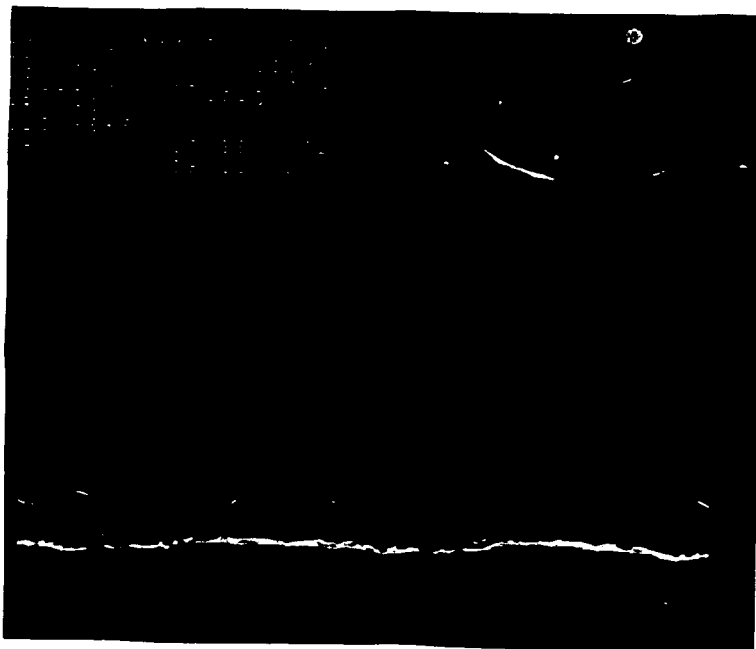


Fig. 3 Imagen bidimensional y modo M en el eje largo a nivel de la válvula mitral se observa la imagen de hamaca en la sístole ventricular que corresponde a prolapso de la valva anterior de la mitral.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Fig. 4. Ecocardiograma bidimensional con Doppler color en el corte apical de 5 camaras. Se observa la aorta ascendente dilatada en insuficiencia valvular aortica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN