



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

E

**SEGUIMIENTO CLÍNICO Y ECOCARDIOGRAFICO EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFAN EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ
(HIMFG)**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CARDIOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA PATRÍCIA BECERRA PINTO

DIRECTOR DE TESIS

DR. ALFREDO VIZCAÍNO ALARCÓN

ASESOR METODOLÓGICO

DR. . LORENZO REYES DE LA CRUZ



MÉXICO, D. F.

Agosto 2007

HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud



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.

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS TODO PODEROSO: Por iluminarme para completar esta nueva meta en mi vida.

A MI MADRE Y A MI ESPOSO: Por su amor, apoyo incondicional moral y económico.

A MI HIJO CARLOS MARCELO: Por ser la luz que ilumina mi vida y la fuerza que me ayuda a seguir adelante.

AL DR VIZCAINO: Por su enseñanza, y por haberme dado la oportunidad de compartir estos dos años en su equipo.

A MIS DEMAS MAESTROS: Dr. Alexis Arévalo Salas, Dr. Lorenzo Reyes De La cruz Dr. Gonzalo espinosa Islas, Dra. Segura, por su ejemplo y enseñanzas.

A MIS COMPAÑEROS: Por su apoyo y trabajo en equipo que realizamos.

INDICE.

I ANTECEDENTES.	1
II. MARCO TEORICO.	4
III. JUSTIFICACION.	22
IV. OBJETIVOS.	23
V. METODOLOGIA.	24
VI RESULTADOS.	28
VII DISCUSIÓN.	34
VIII. CONCLUSIONES.	39
IX. BIBLIOGRAFIA	40
X. ANEXOS	47

ANTECEDENTES.

El síndrome de Marfan fue descrito por Bernard –Jean Antoine Marfan.

En 1896 Marfan, presentó el caso de una niña de 5 años llamada Gabrielle con manifestaciones clínicas de síndrome de Marfan a la sociedad medica de Paris sin embargo al parecer la primera descripción del síndrome de Marfan esta en el Talmud de Babilonia en el siglo v. Este diagnostico se ha sugerido también en dos figuras históricas Abrahán Lincolny el gran violinista Paganini}.⁸⁻²⁰⁻²¹.

En la niña que Marfan describió en 1896 llamo mucho la atención sobre los miembros desproporcionadamente largos unidos a la delgadez ósea. La madre de la niña había notado las anormalidades de su hija al nacer. Los dedos de pies y manos eran excepcionalmente largos y delgados, además presentaba escoliosis por lo que Marfan catalogo con el nombre dedos de araña usando el termino aracnodactilia y de dolicoostenomelia, para referirse a estas dos características de la enfermedad .¹⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁷.

En 1902 Henri Mery y León Babonneix estudiaron de nuevo el caso, pero ahora tenían la ventaja del uso de una nueva tecnología, la radiografía con la cual se pudo valorar mejor las deformidades óseas que presentaba la niña como la escoliosis y asimetría Torácica por lo que usaron el termino hipercondroplasia .¹⁻³⁻⁷.

Curiosamente en 1902 también se publico un articulo publicado por un medico Francés de apellido Achard el cual titulo como aracnodactilia, en este articulo se hacia referencia a una joven con dedos largos, hiperflexibilidad articular con Características similares en otros familiares.¹⁻¹⁸.

Una de las mejores descripciones del síndrome de Marfan fue hecha por Bronson y Tutelan en 1918 en el caso de un niño de 6 años con aneurisma de la aorta ascendente con ruptura al pericardio, el cual luxación de la cadera, y se le había reparado una hernia inguinal a los 2 años de edad, además presentaba subluxacion de articulación de rodillas, laxitud articular, lordosis con incremento prominente de lado derecho del tórax conjuntamente con paladar alto y arqueado. Se descubrió una masa pulsátil a la derecha del externon, a la

autopsia se encontró hipertrofia del ventrículo izquierdo y coartación aortica proximal a la arteria subclavia izquierda.¹⁸

El primero en usar el término de Marfan fue Enríquez Jacobus Marie Weve de Utrecht, quien demostró la transmisión hereditaria dominante del síndrome.³⁻¹⁸⁻²⁰

Un año después de la muerte de Marfan fueron descritos por primera vez la dilatación y aneurisma de la aorta como las principales complicaciones cardiovasculares de este síndrome.¹⁸

Las características de la enfermedad y la historia natural fueron descritas de manera ordenada por primera vez 60 años más tarde en 1955 por el Dr. Víctor Muckusick medico y genetista del hospital Jonh Hokins de Baltimore, además en esa misma época Muckusick también hace otro aporte importante proponiendo el pleotrofismo genético Como base de la variabilidad clínica del síndrome y afirma que la causa principal de esta enfermedad se debe a un defecto del tejido conectivo y de las fibras elásticas.⁵⁻¹⁶

Al inicio de los 60, varios investigadores documentaron la presencia de micro fibrillas elásticas en el espacio intercelular de diferentes tejidos. En 1986 Sakai y Cols, identificaron en la glicoproteina llamada fibrilina, principal implicada en la génesis de la enfermedad, usando anticuerpos monoclonales y policlonales, sin embargo fueron Magenis y Lee en 1991 quienes consiguieron mapear por primera vez el gen de fibrilina 1 en el cromosoma 15q21.1 mediante hibridación in situ.⁸⁻⁹⁻¹⁹⁻²²⁻²³

La pobre esperanza de vida de los afectados por la enfermedad en aquella época era inferior a 30 años y se debía a las terribles complicaciones cardiovasculares como aneurismas y rotura de aorta.¹¹

Con la operación ideada por el Dr. Hugo Ventalla a finales de los 60, se consiguió remplazar toda la aorta enferma y sustituirla por un conducto artificial con una prótesis en su interior.¹¹

Desde 1970 se sugirió que la disminución en el impulso de eyección aortico con beta bloqueador podría disminuir el riesgo de disección aortica en pacientes con síndrome de Marfan.¹⁰⁻¹⁵⁻²⁵

La intervención quirúrgica y el tratamiento médico ha salvado la vida desde entonces a miles de pacientes en todo el mundo mejorando la expectativa y calidad de vida y reduciendo de manera considerable la incidencia de muerte súbita por ruptura o disección de aorta.¹¹.

En 1972, la expectativa de vida promedio para pacientes con síndromes de Marfan era de 41 años y para 1995, el seguimiento de 417 pacientes en un estudio multicéntrico reveló una supervivencia promedio de 72 años de vida. Este progreso es atribuible a cuatro factores que son:

- 1) incremento en la expectativa de vida de la población general.
- 2) beneficio de la cirugía cardiovascular.
- 3) incremento en la proporción de casos más leves debido a diagnósticos tempranos
- 4) tratamiento médico.¹²⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹³.

II.-MARCO TEORICO.

DEFINICION.

El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo caracterizado por una herencia autosómico dominante, con una amplia variabilidad clínica. Se han utilizado como sinónimos: Aracnodactilia, y síndrome marfanoide con hipermovilidad. Los síntomas más importantes afectan sobre todo a tres sistemas:

Esquelético ocular y cardiovascular, aunque en menor medida pueden verse afectados otros (respiratorio, nervioso, piel, y tegumentos). ⁸⁻²⁵⁻²⁶⁻²⁷.

EPIDEMIOLOGIA.

La prevalencia del síndrome de Marfan es de 1/14217 y su incidencia es de 1/19082. Pero recientemente se ha comunicado una prevalencia de 1/3000 y 5000, aunque no hay series amplias. Cuando ninguno de los progenitores está afectado el riesgo de tener un hijo con síndrome de Marfan es de 1/20000. Esta condición no muestra una predilección por una raza o zona geográfica y ambos géneros se afectan por igual. ⁸⁻⁹⁻²⁸⁻¹².

ETIOLOGIA.

La herencia es autosómico dominante con penetrancia casi completa, y apreciación familiar frecuente (75%) pero con expresión variable. La falla en la detección puede estar dada por la marcada variabilidad clínica (en la misma o diferentes familias), dependencia de la edad en la aparición de las manifestaciones clínicas (a mayor edad, mayor compromiso clínico), y a la existencia de casos nuevos producto de las mutaciones (25%). ³⁰⁻³¹.

En las familias en las cuales los padres no estaban afectados por el síndrome de Marfan la edad del padre es mayor con respecto a la de los padres de la población general, lo que sugiere que la mutación espontánea ocurre con mayor frecuencia en las células testiculares. Los casos esporádicos poseen apariencia genotípica más pronunciada y el compromiso cardíaco es más severo y precoz. ¹²⁻⁸⁻³².

FISIOPATOLOGIA.

El síndrome de Marfan afecta las fibras elásticas del tejido conectivo, la fibra elástica tiene como función, la distensión y retracción, forma parte de la matriz extracelular de los tejidos. Y esta compuesta por elastina y una red de microfibrillas que sirve de almacén para el depósito de elastina y el ensamblaje de las fibras elásticas. Esta red de microfibrillas está formada por fibrilina, esta se caracteriza por ser una glicoproteína monomérica rica en cisteína y presenta gran homología a un fragmento encontrado en el factor de crecimiento epidérmico humano. Esta fibrilina está codificada por el gen FBN1 en el cromosoma 15q21.³⁸⁻⁴⁰

El síndrome de Marfan es causado por mutaciones en el gen de la fibrilina 1, cuyo defecto se expresa mediante un efecto dominante negativo es decir en los heterocigotos, la fibrilina mutante destruye el ensamblaje de las microfibrillas normales, posiblemente al actuar con los productos del alelo normal.³⁸

En un estudio de 14 familias con el síndrome, los marcadores polimórficos permitieron la identificación de la copia particular del gen de fibrilina.³⁵

El término microfibrilla fue originalmente utilizado por Low, para designar morfológicamente a las estructuras similares a la matriz y que tienen un diámetro menor de 20nm.⁸⁻⁹⁻¹⁹⁻³³⁻³⁴⁻³⁵

Las microfibrillas tienen 3 funciones básicas:

- 1) Forman una agregación fibrosa de elastina a otras estructuras de la matriz por ejemplo en la piel las microfibrillas son el puente entre las bandas de elastina y las células de la unión de dermis y epidermis.
- 2) Los agregados de la fibrilina sirven como base donde la elastina es depositada como anillos concéntricos de elastina en la túnica media de la aorta.
- 3) Sirven como una función estructural en tejidos que no contienen elastina, como en ligamentos periodontales, zonula ciliar y el mesangio de los glomérulos renales.

El elemento clave para descubrir el gen que produce el síndrome de Marfan fue el reconocimiento de los anticuerpos específicos que Sakai y colaboradores estudiaron.¹⁹ La fibrilina es constitutiva de la túnica media aortica, zonulas ciliares, periostio y piel, y se ubica en el cromosoma 15q21.1. El gen de fibrilina es relativamente grande, 200kb de ADN geonómico y 10 kb de ADN codificador, la fibrilina procesada es depositada a la matriz pericelular en forma de micro fibrillas, y mas del 85% de los pacientes han mostrado defectos en la incorporación de la fibrilina a la matriz extra pericelular .El gen de la fibrilina es muy fragmentado 65 exones, su búsqueda detecta la mayoría de las mutaciones.

Se han descrito más de 500 mutaciones y casi todas son únicas para un individuo o familia afectada dando origen al defecto genético y hereditario.⁴²

A pesar que se han descrito todas estas mutaciones la correlación fenotipo, genotipo no ha sido exitosa, por lo que se sugiere que todos los casos del síndrome de Marfan son causados por disfunciones del locus de FBN1, esto ocasiona formación de fibras elásticas anormales, con la consiguiente disfunción de los tejidos que la poseen (cardiovascular, esquelético, duramadre, ocular, piel, tegumentos, y pulmón). Además se ha postulado que la fibrilina normal inhibiría el crecimiento de los huesos largos, y que las fibras elásticas a través de su tensión, controlarían el crecimiento de estos, por lo tanto, al existir una alteración en estas estructuras se produciría el crecimiento óseo exagerado propio de la enfermedad

8-33-34-32-36-41

Las mutaciones en la fibrilina, pueden ser divididas en 3 categorías mayores:

- 1) Mutaciones, deleciones pequeñas o inserciones: en el 69% de los pacientes.
- 2) Mutaciones no reconocidas, en el 20% de los pacientes.
- 3) Mutación predecible o creada por delación de un monómero central o por una deleción genómica, y ocurre en el 11% de los pacientes .¹⁹

Un 20% de las mutaciones del gen FB1 son mutaciones sin sentido, 10% alteran el sitio de corte y empalme y aproximadamente 70 mutaciones únicas son puntuales o sustituciones de sentido equivocado, lo cual se traduce en una cantidad de fenotipos, que van desde la ectopia lentis aislada (sub luxación del

cristalino), aneurismas de la aorta ascendente, Marfan clásico y formas neonatales las cuales están asociadas a mutaciones en 2 puntos calientes del gen de FBN1, que comprenden mutaciones de sentido equivocado, en los exones 24 y 27 y mutaciones que causen pérdidas del exon 24 y 32. Las formas letales casi siempre son heterocigotos compuestos⁽⁷⁸⁾.

Un segundo gen de fibrilina FBN2 se ha identificado en el cromosoma 5 q23 tiene un 80% de homología con la fibrilina -1 y se ha asociado a aracnodactilia congénita contractural, ectopia lentis y aneurisma aortico familiar³³⁻³⁴⁻⁷⁹. Secundario a estas alteraciones genéticas se produce una degeneración de la fibra elástica, lo cual genera una disminución en la distensibilidad aortica en respuesta a la onda de presión de pulso o aumento en la rigidez, lo cual se evidencia por ecocardiograma.²⁵.

En esta fibrilina de la válvula aortica y mitral, no solamente hay grandes áreas en las que hay una marcada reducción de la densidad de la fibrilina, si no que las fibras están parcial o completamente fragmentadas.³⁷

CLÍNICA

Desde el punto de vista clínico el síndrome de Marfan se caracteriza por la afectación de la mayoría de los órganos y aparatos del organismo, pero sobre todo afecta los sistemas esqueléticos, ocular y cardiovascular, sin embargo no siempre esta triada de manifestaciones esta presente tal como se refiere en un estudio que se realizó en Cuba de 1989 a 1999 con un total de 72 pacientes donde predominaron las manifestaciones esqueléticas estando presente en todos los pacientes. 82.2% presentaron alteraciones cardiovasculares y solo el 27.8% presentaron alteraciones oculares.⁸.

Sistema esquelético

La estatura por arriba del percentil 95 y los brazos desproporcionadamente largos para el tamaño del tronco son las características genotípicas más prominentes del síndrome. Además hay escaso panículo adiposo y con mucha flexibilidad. La laxitud articular puede presentarse con articulaciones normales e incluso contracturas y aparecer luxaciones recidivantes debido a la debilidad de las cápsulas, ligamentos y tendones.²⁸

Los huesos de las extremidades tienden a ser más delgados con una longitud excesiva produciéndose la llamada aracnodactilia la cual se observa en el 88% de los pacientes y no es patognomónico del síndrome de Marfan ya que existen 53 entidades que la pueden presentar.¹²⁻²⁻¹⁸⁻¹⁹.

Como índice de aracnodactilia se ha propuesto que la relación del tamaño de la mano sea mayor del 11% y el del pie mayor de 15%.¹⁸.

Los métodos que confirman aracnodactilia son:

Signo de Gowers, que es la protusión del pulgar en oposición forzada, más allá del borde cubital con el puño cerrado. Suele ser positiva en Ehlers Danlos y en 1.1% en niños sanos de raza blanca y en el 2.7% de niños negros.⁴³⁻⁴⁴.

Signo de Walter – Murdoch o signo de la muñeca, que es evidente al súper poner los dedos pulgar y meñique en mas de 1 -2 cm., al hacer prehension de la muñeca próximamente a la apófisis estiloides del radio con la otra mano. Es mas frecuente que el signo de Gowers y tiene menos falsos positivos que este.¹²⁻¹⁴⁻⁴⁵.

Índice metacarpiano, hallazgo radiológico que se obtiene sumando la longitud del 2, 3, 4,5 metacarpiano, medida desde el centro del extremo distal a la proyección mas lejana del extremo proximal de cada metacarpiano, medido en el punto medio de su longitud. Se considera positivo si es mayor a 8.8 y 9.4 en mujeres, sin diferencias raciales.¹²⁻³³.

La dolicoestenomelia, definida como mayor magnitud del segmento pubis talón con relación al segmento pubis- occipucio, y por el índice brazada – talla mayor a 1.05, se observa en el 76% de los casos.³³.

Se han descrito varias anomalías de la columna vertebral, como cifosis escoliosis deslizamiento de los cuerpos vertebrales, que afectan principalmente los cuerpos lumbares.⁷⁹.

La escoliosis se inicia entre la primera y segunda década de la vida y en algunas veces, más tardíamente. El tipo de escoliosis mas frecuente es el de doble curvatura (torácico derecha y lumbar izquierda), que se da en 50% de los casos de este síndrome, seguida por la curvatura torácica derecha en 30% de los casos.¹⁴.

El esternon puede sobresalir (pectus carinatum) o puede estar hundido (pectus excavatum) debido a un mayor desarrollo de las costillas.⁸

A nivel cráneo facial, el paladar esta generalmente muy arqueado, siendo estrecho y ojival hay apelonamiento de los dientes que son largos y estrechos. La mandíbula inferior por lo general esta hacia atrás (retrognatia), lo que propicia una mala oclusión. Presentan dolicocefalia con arcos ciliares prominentes, frente abombada y disminución del tejido retroocular que esta en relación con el exoftalmos de estos pacientes.⁸⁻³³.

Sistema ocular.

Los hallazgos oculares más frecuentes son: aumento de la longitud axial del globo ocular, que es el responsable de la miopía (34%) y aparece de una forma precoz, pero la mal- formación mas especifica es la subluxacion del cristalino (60%) usualmente bilateral con desplazamiento hacia arriba y hacia fuera, que se diferencia del producido en la homocistinuria, que es hacia abajo y al lado nasal, así mismo pueden apreciarse corneas aplanadas, globos oculares elongados e iris hipoplasicas .¹²⁻⁴³⁻⁴⁴.

Los cristalinos pueden estar marcadamente descentrados o tan levemente subluxados, que un oftalmólogo no puede detectar el problema al menos que las pupilas estén totalmente dilatadas farmacológicamente. Mas del 80% de los pacientes tienen visión normal incluso con Luxación del cristalino.⁸. Existe mayor riesgo de glaucoma, cataratas y desprendimiento de retina, aun en ausencia de subluxacion del cristalino.⁴⁶

El estudio oftalmológico se realiza por evaluación del segmento anterior mediante biomicroscopia. Cornea plana que es otra lesión que puede estar presente en este síndrome se estudia por queratometria, y miopía axial por ultrasonido o refractometria.¹⁸

Sistema cardiovascular.

Las manifestaciones cardiovasculares son detectable de 30 a 60% de lo casos, siendo muy sutiles en la infancia, y causa de morbimortalidad en un 90% de pacientes, principalmente por enfermedad aortica y sus complicaciones .¹²⁻⁴⁴⁻⁴⁷.

En niños, el prolapso e insuficiencia de la válvula mitral son las manifestaciones más comunes, mientras que en adultos la dilatación de la raíz aortica, insuficiencia y disección aortica predominan.⁵².

En algunos estudios la prevalencia de prolapso de válvula mitral puede estar en 100%.⁷⁷ CD M van Karnebeek y Cols en 2001, estudiaron 52 niños con un rango de edad de 9 años, se encontró Prolapso de válvula mitral en 46 pacientes regurgitación mitral en 25 dilatación de la raíz Aortica en 40 niños, e insuficiencia aortica en 13 pacientes.⁵³

Los principales defectos cardiovasculares son:

Prolapso mitral o insuficiencia de la válvula mitral, que se presenta alrededor de 70% de las personas afectadas con síndrome de Marfan. La regurgitación mitral se describe en un 68%, de los cuales solo 10% desarrollan síntomas (disnea de esfuerzo, palpitaciones).

A pesar de ser el prolapso de válvula mitral una de los defectos más frecuentes, también la podemos encontrar en un 10% en la población general, principalmente mayores de 15 años.⁴⁸.

El Prolapso mitral aislado al igual que el asociado a síndrome de Marfan es mas frecuente en mujeres, y la diferencia entre estas dos formas, es que en los pacientes con síndrome de Marfan en un 25% hay progresión a insuficiencia mitral en la edad adulta⁴⁹..

El prolapso de válvula mitral se presenta cuando una porción de una o ambas valvas de la válvula mitral se prolapsa en el atrio izquierdo, durante la sístole ventricular.

Los estudios ultraestructurales demuestran alteraciones en las fibras de colágeno en las valvas y cuerdas tendinosas, los cuales incluyen fragmentación y edema, granuladidad gruesa de las fibras de colágeno individuales, las fibras elásticas se fragmentan y presentan zonas quísticas. Los efectos secundarios incluyen fibrosis en la superficie de las valvas, con posterior depósito de fibrina en estos sitios que pueden predisponer a la formación de trombos.

En cuanto a la presentación clínica las palpitaciones son la forma de presentación clínica más común, incluso se reporta amplio espectro de disrritmias como taquicardia paroxística supraventricular .También el prolapso de la válvula mitral se asocia a manifestaciones neuropsiquiatricas como ansiedad, trastornos del

sueño y migraña, sin embargo su etiología es desconocida, aunque se están implicando fenómenos tromboembólicos en su etiología.

a la exploración física el hallazgo más importante es un chasquido meso sistólico con o sin soplo.

El diagnóstico se realiza con ecocardiograma en la proyección paraesternal eje largo y se requiere para el diagnóstico un desplazamiento mayor de 2 o 3mm sobre el plano valvular mitral, pero el diagnóstico es más preciso cuando el engrosamiento es mayor de 5mm.

Algunos criterios ecocardiográficos para el diagnóstico suelen incluir:⁷⁷

Engrosamiento de las valvas.

Redundancia.

Dilatación del anillo.

Elongación de las cuerdas tendinosas.

El prolapso en síndrome de Marfan puede ser múltiple, debido a la alteración difusa del tejido conectivo.

El prolapso de válvula tricúspide también puede causar un chasquido sistólico y soplo sistólico y en algunos pacientes se presentan múltiples chasquidos por prolapso mitral y tricúspideo.⁵⁰⁻⁵¹

El 25% de los pacientes desarrollan disfunción valvular mitral progresiva y aproximadamente el 33% desarrollan disrritmia ventricular maligna.⁸⁻³²

Otra patología cardiovascular es la dilatación de la raíz aortica y la insuficiencia de esta. la dilatación de la raíz aortica es simétrica y se inicia en el seno de valsalva, lo cual predispone a rotura y disección. El diámetro de dilatación en individuos normales es de máximo de 21 cm.-m² de superficie corporal en ambos sexos esto se basa en los nomogramas del diámetro aortico y superficie corporal que en 1989 Romans y Cols, estos cuadros se realizaron en base a la dilatación aortica en individuos normales.⁸²

En 1999 Lieke y Cols, estudiaron 91 niños con síndrome e de Marfan 42 niños y 49 mujeres, con un rango de edad de 3.2 a 18 años con un periodo de seguimiento de 13 años y se compararon los resultados según el nomograma de

Román se encontró que el 24% de los casos la dilatación aortica excedía en 2.2mm el valor máximo de dilatación aortica estandarizado para la edad. ⁸¹

El grado de dilatación aortica también esta influenciado por la edad a mayor edad mayor riesgo de progresión de la raíz aortica así como lo reporta Van Karnebeek en 2001 donde encontro una prevalencia de 83% de dilatación aortica en niños después de los 16 años. ⁵³

Igualmente Elhadi y Cols consideran que a los 5 años la prevalencia de progresión de dilatación aortica es de 35%, después de los 20 años de 70% y después de los 40 años de 80%. ⁵⁴ Ellos realizaron un estudio en 2007 para comparar la dilatación en relación a la edad y estudiaron 160 pacientes con síndrome de Marfan, la media de edad del grupo fue de 15.5 años, de los 160 pacientes, 78 pacientes (68%) desarrollaron progresión de la raíz aortica al ser evaluados 5 años después.

Histológicamente la dilatación de la raíz aortica se caracteriza por necrosis quística de la túnica media vascular la cual conduce a la progresiva dilatación de la aorta ascendente dando lugar a un aneurisma que puede asociarse con insuficiencia aortica el cual se produce por un progresivo estiramiento de las valvas de la válvula aortica, las cuales no alcanzan a cerrarse completamente. Conforme la aorta se va ensanchando, puede desarrollar un desgarro en la pared interna y se extiende rápidamente hacia la débil capa media. Una vez que el desgarro se desarrolla, la fuerza de bombeo de la sangre puede causar que la capa media se separe produciéndose una disección aortica, este proceso puede estar asociada a dolor severo del pecho, del cuello, de la espalda o una combinación de dolor de estas partes. ⁸⁻³².

La dilatación se acelera con el estrés físico, emocional, y con el embarazo.

Come y Cols encontraron una incidencia de dilatación de raíz aortica en hombres con síndrome de Marfan de 83% y mujeres de 50%, la razón de esta prevalencia no esta clara y se pudiera explicar por la mayor sobrevivencia de las mujeres. ⁵⁵. El paciente puede estar asintomático o no tener manifestaciones cardiovasculares tal como se observo en un estudio realizado en el 2000 por Kinoshita N y Cols de

1929 atletas con edad entre 15 y 31 años, encontrando una incidencia de dilatación aortica de 0.26% de atletas jóvenes altos.⁸³.

Sin embargo Puede ocurrir bruscamente signos de insuficiencia ventricular izquierda.

El examen de oro para el diagnostico es la ecocardiografia, sin embargo otras técnica como la TAC, RM, ayudan a una definición mas acuciosa del involucro cardiovascular, la RM se ha propuesto útil para determinar deformidad aortica, la cual puede ser un signo temprano de disección aortica.

Actualmente se han descrito tres formas de presentación clínica, relacionadas estrechamente con la edad, con cuadros clínicos y pronósticos bien definidos.⁵⁶.

Marfan neonatal.

Los escasos casos reportados han sido esporádicos. En la ecocardiografia prenatal se ha detectada cardiomegalia con insuficiencia tricuspidea severa. Al nacer se evidencia alteraciones esqueléticas y de piel (piel laxa con aspecto envejecido, hipotonía micrognatia), insuficiencia mitral tricuspidea severa, cardiomegalia, dilatación aortica y pulmonar, arritmias, prolapso mitral tricúspideo, aneurismas masivos de la aorta ascendente y descendente, la muerte ocurre en horas o días por insuficiencia cardiaca.⁵⁷⁻⁵⁸.

Prema Ramaswamy y Cols reportaron un caso en diciembre del 2006, de Marfan neonatal, el caso fue diagnosticado in útero, se encontró dilatación aortica así como pulmonar, con importante compromiso de la válvula mitral, y se describe que un año después, se realizo plastia valvular con éxito.⁵⁹.

Marfan infantil.

En el desarrollo de la enfermedad de este grupo, destaca la descripción hecha por Lipscomp en 40 niños menores de 16 años con seguimiento hasta de 10 años, a través de evaluación clínica y molecular.³⁰.

La edad al diagnostico fue de 11.4 años, las manifestaciones extracardiacas, presentaron un carácter evolutivo de acuerdo a la edad, las lesiones cardiovasculares se presentaron en un 55%, todos asintomáticos, predominando la dilatación aortica en un 42%, con una edad media de detección de 11 años. Se

evidencio además que al completarse la maduración y el fenotipo esquelético, la mayor parte de los pacientes tenían compromiso cardiovascular.

Otra revisión de casos efectuada por Geva en 1990, que incluyo casos neonatales e infantiles, se describió mayor frecuencia en hombres 80% de los casos, predominio de casos esporádicos 70%, y edad media al diagnóstico de 3.2 meses; con compromiso esquelético en 100% y compromiso ocular en 83% de los casos, las alteraciones cardiovasculares más frecuentes fueron: Prolapso mitral 96%, dilatación de la raíz aortica 86%, insuficiencia mitral 84%, el 74% presento insuficiencia cardiaca y 21% requirió de cirugía. En lactantes hubo mayor morbimortalidad por lesiones de la mitral y en la niñez y adolescencia por compromiso aortico.⁶⁰.

Marfan clásico.

es la forma de presentación clínica más reconocidas y se presenta en niños adolescentes y adultos, estos pacientes presentan en general las manifestaciones descritas anteriormente en el cuadro clínico general del síndrome.

Otras manifestaciones:

Los pacientes con síndrome de Marfan pueden presentar neumotórax, igualmente se han descrito estrías atróficas no relacionadas a los cambios bruscos de peso ni embarazo también se han descrito hernias insicionales o recurrentes, estas manifestaciones se deben de tener en cuenta ya que nos pueden orientar en casos sospechosos pero con diagnóstico incompleto.⁵⁶.

La ectasia dural es una manifestación del saco dural, principalmente lumbo sacro asintomático se produce por aumento del saco dural, principalmente entre L3 – S1, y es un marcador de síndrome de Marfan con una sensibilidad del 95% y especificidad del 98%⁸⁰ en casos extremos puede provocar erosión vertebral y meningocele anterior. Se han descrito cefaleas posturales por extravasación de líquido cefalorraquídeo e hipotensión intracraneal, el diagnóstico se puede realizar por TAC o RSM.⁶²⁻⁶³

Diagnostico.

Los criterios clínicos para su diagnostico fueron propuestos en Bélgica en 1995 y se delinearon en Davos, Suiza un año más tarde.⁶¹

El manejo de estos criterios debe tener una evaluación familiar y multidisciplinaria de modo tal que para definir el diagnostico en una familia este debe tener:

Un criterio mayor en dos sistemas y otro sistema involucrado, con al menos un criterio menor.

Que tenga la mutación conocida, mas un criterio mayor, y otro sistema involucrado.

En vista de que existen características que aparecen con la edad, pacientes jóvenes con historia familiar de síndrome de Marfan que no cumplen con los criterios, o aquellos con características del síndrome sin historia familiar, que les falte el compromiso de un sistema para el diagnostico, se les debe someter a evaluaciones seriadas hasta los 18 años.²⁵

Las manifestaciones mayores son:

Dilatación de la raíz aortica.

Disección aortica.

Ectopia lentis.

Habito característico (marfanoide).

Ectasia dural.

En el momento actual se esta en condiciones de caracterizar la mutación del gen de FBN1, mediante el estudio de genética molecular, y también puede realizarse diagnostico prenatal, pero la sensibilidad del método es muy variable según las distintas publicaciones. Sin embargo a pesar de los avances en genética molecular hay ciertas dificultades para el diagnostico y esto se debe a que algunas mutaciones pueden dar lugar a cuadros clínicos diferentes incluso dentro de una misma familia .⁸

Diagnostico diferencial

La aparición de laxitud articular nos plantea el diagnostico diferencial con diferentes síndromes.

La homocistinuria tiene manifestaciones oculares y esqueléticas similares, pero la prueba del nitroprusiato sodico es positiva.

En el síndrome de hiper movilidad articular benigno el cristalino y el corazón son normales.

La arachnodactilia congénita contractural, comparte las manifestaciones esqueléticas pero los ojos y la aorta son normales.

En el prolapso de la válvula mitral familiar existe también escoliosis y deformidades torácicas, pero los ojos y la raíz aortica son normales.

En el síndrome de Ehlers-Danlos tipos I, II, III, los defectos valvulares pueden estar presente, pero la laxitud articular es mas grave y las proporciones esqueléticas son normales.⁶⁴.

Evolución clínica.

Durante la niñez y adolescencia de los portadores del síndrome de Marfan, la disfunción valvular mitral, así como las anomalías aorticas se desarrollan y progresan gradualmente, a menudo sin síntomas, pero pueden causar morbilidad importante a partir de la segunda década de la vida, especialmente en algunas pacientes femeninas.²⁵

Por ecocardiograma, el prolapso mitral es evidente en 75% de los pacientes portadores de síndrome de Marfan, sin embargo solo el 25% de ellos desarrolla insuficiencia mitral clínicamente significativa.⁶⁵.

El pronóstico de las anomalías esta determinada, por las anomalías de la raíz aortica, las cuales predisponen a dilatación y disección aortica progresiva, y pueden llevar a insuficiencia aortica. La disección aortica se relaciona con el diámetro de la raíz aortica aquellos pacientes sin dilatación o cuya raíz mida menos de 50mm rara vez presentan disección aortica⁶⁶.

La supervivencia de los pacientes no tratados es de 40 años aproximadamente, sin embargo en los últimos 30 años ha mejorado substancialmente debido a mejoras en el manejo tanto medico como quirúrgico y actualmente la expectativa de vida es de 70 años.⁶⁵ Esto debido a que el beta bloqueador disminuye la progresión de dilatación de la raíz aortica y el riesgo de disección de algunos pacientes.⁶⁷. Además la cirugía profiláctica tiene mejores resultados que la cirugía

de emergencia. Sin embargo estudios recientes señalan otra causa de muerte en estos pacientes; la dilatación ventricular izquierda la cual también puede causar muerte súbita secundaria a arritmias ventriculares^{25_65_68}.

Complicaciones cardiovasculares.

Incluyen: prolapso e insuficiencia de la válvula mitral, dilatación ventricular izquierda y insuficiencia cardiaca, sin embargo la dilatación de la raíz aortica es la causa más común de morbimortalidad, y las arritmias también pueden ser parte de las complicaciones.

Anji T Yerman y cols en 2003 en Toronto, realizaron un estudio con 52 pacientes con síndrome de Marfan, encontrando que 21% presentaron como complicación arritmias ven triculares y que estas se encontraban en asociación con , prolapso de válvula mitral , y dilatación ventricular izquierda.⁸⁴

Los factores de riesgo para disección aortica incluyen :.^{25_68}.

Diámetro aortico mayor de 50mm.

Extensión de la dilatación aortica más allá del seno de valsalva.

Tasa de dilatación aortica rápida (mas de5% anual, o mas de 2 mm por año).

Historia familiar de disección aortica. Anexo. (Nomograma utilizado en niños y adolescentes para evaluar dilatación de raíz aortica según estos nomogramas encontramos que el valor máximo para el diámetro aortico a nivel de los senos de valsalva es de 2.1cm-m2 de sc para ambos sexos).

Meijboom y Cols en un estudio del 2005 encontraron un promedio de dilatación aortica mayor de 1.7mm por año en mujeres y mayor de 1.5mm por año en hombres.⁷¹.

Manejo medico.

En los pacientes con síndrome de Marfan se recomienda un abordaje multidisciplinarlo durante toda la edad pediátrica .A continuación se presentan unas guías acoplado a niños y adolescentes dependiendo de la edad, para valorar dilatación de raíz aortica, en conjunto con las otras manifestaciones en los otros sistemas.²⁵.

Al menos una evaluación anual debe darse si es posible a nivel multidisciplinario, a cargo de profesionales con experiencia en el campo y debe incluir:

Historia clínica.

Ecocardiograma transtoracico anual y dependiendo del diámetro aortico (mayor de 40mm) y de tasa de dilatación (mas de 2mm por año). Se puede hacer cada 6 meses.

Evaluar la necesidad de TAC. RSM. en caso necesario. ⁶⁶.

Referencia a cirugía profiláctica de la raíz aortica cuando el diámetro a nivel del seno de valsalva exceda 50mm o holter de 24 horas en pacientes con dilatación del ventrículo izquierdo. ⁶⁹.

En caso de embarazo el riesgo de disección aumenta si el diámetro es mayor de 40mm, lo que obliga a un monitoreo mas frecuente.

Evitar el ejercicio isométrico y máximo, y evitar deportes de contacto (fútbol, baloncesto, boxeo, artes marciales, rugby, clavados, buceo) para evitar complicaciones aorticas y oculares. ²⁵

El uso de beta bloqueadores se estudio desde 1970 donde se sugirió que la disminución en el impulso de eyección aortica podría disminuir el riesgo de disección aórtica en pacientes con síndrome con Marfan y estudios recientes muestran que el propanolol atenolol, o metoprolol tienen un efecto heterogéneo, aumentando la distensibilidad aórtica y disminuyendo su rigidez y la velocidad de la onda de pulso en un subgrupo de pacientes mientras que en los que no responden, ocurre un deterioro en la raíz aórtica. ²⁵⁻⁶⁸.

Mckusick en 1972 y Shores y cols en 1994 ⁶⁷ comprobaron que su grupo tratado con Propanolol tenía una tasa de dilatación de la raíz aórtica mucho mas baja que en el grupo control. También establecieron que los beta bloqueadores mas modernos, con efectos mas selectivos, eran más útiles que el propanolol y su respuesta es mejor en pacientes con aortas mas pequeñas (menor de 40mm) ²⁵⁻

67-68-69-70.

Igualmente Groenink m y Cols en un ensayo aleatorio de tratamiento con 70 adolescentes y adultos jóvenes comparados con pacientes que no recibieron

fármaco demostraron una tasa menor de dilatación aortica y menos complicaciones.⁷².

Recientemente se han comenzado a usar calcio antagonista mostrando buenos resultados en niños, aunque su uso aun no es recomendado por la Asociación Americana de Pediatría²⁵⁻⁷⁰.

El uso de betabloqueadores esta indicado, en todos los pacientes con dilatación aortica a cualquier edad, principalmente en los más jóvenes, el tratamiento profiláctico es más efectivo con un diámetro aortico menor de 40mm.²⁵⁻⁶⁷

Su uso se ve limitado por sus contraindicaciones y tolerancia (asma, falla cardiaca bradiarritmias).

Se ha sugerido el uso de inhibidores de la ECA, pero su utilidad no se ha demostrado.⁶⁸.

Profilaxis para endocarditis esta indicado en todos los pacientes con síndrome de Marfan excepto los que no tienen insuficiencia valvular o válvula protésica. Debido al mayor riesgo de enfisema pulmonar que es una complicación seria, las personas con síndrome de Marfan, no deben fumar, tampoco deben ser expuestos a cambios bruscos de presión, por el riesgo de neumotórax; por ello deben evitar volar en aviones que no estén presurizados y sumergirse bajo agua más de²⁵⁻⁸.

Respeto a la ectasia dural no hay forma de prevenir su desarrollo.⁸

Manejo quirúrgico.

Para el reemplazo de la raíz aórtica se sugiere el procedimiento de Bentall modificado (Reemplazo de la válvula y aorta ascendente). Si las cúspides son normales se recomienda la reimplantación de la válvula o la remodelación de la raíz aortica. La intervención clásica (técnica de Bentall), con alguna modificación se utiliza desde finales de los 60 y consiste en una sustitución de la válvula aortica y aorta ascendente por un conducto artificial que incluye una prótesis aortica mecánica. Esta técnica siempre requiere sustituir la válvula por una prótesis aunque la válvula sea normal, y asociar un tratamiento anticoagulante de por vida. Por eso por la década de los 90 han surgidas nuevas técnicas quirúrgicas que tratan de conservar la válvula aortica del paciente. Entre ellas la más aceptada es la técnica del Dr. David (hospital general de Toronto, Canadá),

que consiste en un reemplante de la válvula aórtica del propio paciente dentro de un conducto artificial que sustituye toda la aorta enferma. Los resultados de esta técnica con un seguimiento de 10 años son excelentes, con menor riesgo de hemorragia y tromboembolismo en el postoperatorio y evitando el uso de anticoagulantes, así como lo demuestra el trabajo realizado por De Olivera NC y Cols en 2003.¹¹⁻⁷³⁻⁷⁴.

La cirugía programada de la raíz aórtica presenta una mortalidad de 4%, frente a un 15% -20% de mortalidad de la cirugía de urgencia.¹¹.

Las indicaciones para la intervención quirúrgica en pacientes con síndrome de Marfan son:²⁵

Diámetro de raíz aórtica máximo mayor de 55mm.

Diámetro de raíz aórtica máximo entre 45 -55 si se considera que se puede salvar la válvula.

Presencia de disección de aorta ascendente.

Diámetro de raíz aórtica mayor de 50mm en paciente con historia familiar de disección aórtica o crecimiento rápido de la raíz aórtica mayor de 2mm por año.

Insuficiencia aórtica severa asociada a síntomas, o dilatación o disfunción progresiva del ventrículo izquierdo.

Diámetro de raíz aórtica mayor de 44mm si se desea embarazo.

Dilatación progresiva, o diámetro de aproximadamente 50mm en otras partes de la aorta.

Insuficiencia mitral severa asociada a síntomas, o dilatación o disfunción ventricular izquierda.

La dilatación aórtica es la indicación más común de cirugía en niños, seguida de la insuficiencia mitral. La disección aórtica es inusual y se requiere un cuidadoso seguimiento principalmente en los más jóvenes, ya que una segunda operación puede ser necesaria después de 10 años.⁷⁵.

OBJETIVOS.

GENERAL

Describir el seguimiento clínico y ecocardiográfico en pacientes con síndrome de Marfan en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo comprendido de enero de 1997 a junio del 2007.

ESPECIFICOS.

Describir la frecuencia de dilatación aortica y prolapso de válvula mitral en pacientes con síndrome de Marfan.

Describir la frecuencia de otras alteraciones ecocardiograficas en pacientes con síndrome de Marfan.

Correlacionar la clase funcional en relación a la severidad de las alteraciones cardiovasculares en pacientes con síndrome de Marfan.

Describir la evolución temporal de las alteraciones cardiovasculares en pacientes con síndrome de Marfan.

Describir la frecuencia de aneurisma aortico.

Estimar la progresión de la dilatación de la raíz aortica en relación al crecimiento de los pacientes con síndrome de Marfan.

Determinar el manejo actual de los pacientes con síndrome de Marfan.

Describir el tipo de tratamiento quirúrgico en pacientes con síndrome de Marfan.

Pronostico.

En el pasado las complicaciones cardiovasculares reducían la expectativa de vida en un 30% a 40%, principalmente por insuficiencia cardiaca disección aortica, arritmias ventriculares y endocarditis, actualmente la sobrevivencia ha mejorado en un 70%, esto se demostró en un estudio multicentrico con 417 pacientes en 1995 como ya se menciono. ¹³

Esto es atribuible al desarrollo de técnicas quirúrgicas más efectivas, detección temprana de complicaciones y una mejor terapia medica. ¹².

En cuanto al riesgo cardiovascular es mayor en niños con diagnostico efectuado antes de los 10 años y en los casos esporádicos. ⁷⁵.

En mujeres con Marfan esporádico el compromiso cardiovascular es más precoz y con mayor riesgo de complicaciones y muerte al final de la segunda década de la vida. ⁵³.

La insuficiencia aórtica aparece en general con dilatación mayor a 50mm y el riesgo de disección con diámetro mayor a 60mm. ³¹.

Se ha estimado que la medición del radio aórtico (medición máxima a nivel de los senos de valsalva en relación a la edad y superficie corporal) mediante ecocardiografía, es el método adecuado para evaluar la existencia de dilatación aortica y que valores mayores o iguales a 1.3mm por año o incremento mayor a 5% anual, tienen más riesgo de complicaciones. ⁷⁶.

III.-JUSTIFICACIÓN.

El síndrome de Marfan es una de las alteraciones del tejido conectivo mas frecuente en la infancia, igualmente en el Hospital infantil de México su frecuencia es no despreciable.

Las alteraciones cardiovasculares en este síndrome son frecuentes en alrededor de 60 a 70%, por esta razón estos pacientes son valorados con relativa frecuencia en nuestro servicio.

La mayoría de los trabajos en la literatura incluyen pacientes adultos, sin embargo la población infantil no esta libre de complicaciones, es por eso que es de nuestro interés conocer las principales alteraciones cardiovasculares en pacientes con síndrome de Marfan.

V.-METODOLOGÍA.

A) TIPO DE ESTUDIO.

Retrospectivo.

B) POBLACION DE ESTUDIO.

Pacientes en el hospital infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico de síndrome de Marfan.

C) CRITERIOS DE INCLUSION.

Pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome de Marfan.

Edad desde el nacimiento hasta los 18 años.

Estudio ecocardiográfico completo.

Ambos sexos.

D) UBICACIÓN TEMPORAL DE LA POBLACION.

Enero de 1997 a junio del 2007.

E) UBICACIÓN ESPACIAL DE LA POBLACION.

Hospital Infantil de México Federico Gomez. Dr Marquez N 162, Colonia Doctores, CP 06720 México, Distrito federal.

F) MUESTRA.

Se revisaron los expedientes clínicos, así como las cintas de video de los pacientes que reunieron los criterios de inclusión.

G) MARCO DE MUESTREO

Archivo del departamento de cardiología pediátrica y del laboratorio de ecocardiografía.

H) UNIDAD DE MUESTREO.

Expedientes ecocardiográficos, cardiológico y clínico.

I) VARIABLES DEL ESTUDIO.

Sexo.

Edad.

Superficie corporal.

Diámetro del anillo aórtico.

Diámetro de raíz aórtica.

Diámetro de atrio izquierdo.

Diámetro del ventrículo izquierdo en sístole.

Diámetro del ventrículo izquierdo en diástole.

Prolapso mitral.

Prolapso tricúspideo.

Insuficiencia mitral

Insuficiencia tricuspidea.

Insuficiencia aórtica.

Insuficiencia pulmonar.

Diámetro de aorta ascendente.

Clase funcional.

Medicación.

Tipo de válvula aórtica.

J) ANALISIS ESTADISTICO.

Los análisis fueron expresados en porcentajes. La prueba de t de student fue usada para comparar las medidas de los pacientes con dilatación de la raíz aortica con por lo menos 2 medidas. Un valor de p menor de 0.05 fue considerada estadísticamente significativa

REALIZACION DEL METODO.

Entre enero de 1997 y junio del 2007, fueron valorados retrospectivamente 54 pacientes con diagnóstico de síndrome de Marfan. Fueron revisados los expedientes clínicos y ecocardiográficos de estos pacientes. A todos se les realizó ecocardiograma bidimensional transtorácico, con un aparato Sonos 1000 y 5500 (Hewlett Packard); los transductores utilizados fueron 2.5 o 5 MHz, midiéndose en el eje largo paraesternal 3 diámetros: diámetros del anillo aórtico raíz aórtica (a nivel de los senos de Valsalva), y diámetro de aorta ascendente además de diámetro de aurícula izquierda, presencia de prolapso e insuficiencia mitral o tricuspídea, y presencia de insuficiencia aórtica. En el modo M fueron valorados el diámetro en sístole y en diástole del ventrículo izquierdo. En el eje corto paraesternal la presencia de insuficiencia pulmonar y válvula aórtica.

En el apical cuatro cámaras se valoró las características de la válvula mitral y tricuspídea, y en el eje corto supraesternal se valoró también la porción proximal de la aorta ascendente.

Se determinó además la presencia de anomalías asociadas.

Se recopilaron de los expedientes clínicos y cardiológico la clase funcional de los pacientes al momento del diagnóstico y su estado actual a la última consulta.

Se determinó además de los expedientes medicación actual y fecha de inicio.

El prolapso valvular mitral fue definido ecocardiográficamente utilizando los criterios de Freed y cols (Desplazamiento superior de una o ambas valvas, por encima del plano del anillo valvular, mayor de 2mm, durante la sístole ventricular en el eje paraesternal largo y apical cuatro cámaras.⁷⁷

Las insuficiencias mitral, tricuspídea, aórtica y pulmonar fueron subdivididos en tres grupos leve, moderados, importante. Después del ajuste, ganancia y aumento máximo de la velocidad de Nyquist, fue hecho el análisis visual y subjetivo de la gravedad de la insuficiencia mitral y tricuspídea, considerándose las alteraciones morfológicas de la válvula y el chorro de insuficiencia hacia el atrio izquierdo y la orientación que este seguía a dicha cavidad. Un análisis posterior de los chorros de insuficiencia fueron revisado por dos ecocardiografistas quienes, evaluaron

las imágenes en de VHS de 30 pacientes, y determinaron por el mismo método el grado de insuficiencia valvular.

La insuficiencia aortica fue estimada por la relación del ancho del chorro al color en la vía de salida del ventrículo izquierdo durante la diástole, haciendo relación con el anillo aortico, considerándose leve cuando esta relación fue < al 20%, moderada de 20 hasta 49% importante cuando mayor de 50%.

La clasificación de dilatación de raíz aortica se baso por los valores de referencia utilizados en el servicio de ecocardiografia (de Roge y colaboradores) de acuerdo a la superficie corporal del paciente, Y siguió el siguiente criterio: hasta 20%, aumento discreto, entre 20 y 40 % aumento moderado, mayor que 40%, aumento importante.

VI RESULTADOS.

Se estudiaron en total 54 niños con diagnóstico confirmado de Síndrome de Marfan en el periodo comprendido de junio del 1997 a junio del 2007. 27 del sexo masculino (50%) y 27 femeninos (50%).

La media de edad fue de 12.3 para una mediana de 13.0, con un rango de edad de 2 a 18 años.

La mayoría de los pacientes se mantuvieron asintomáticos. Dos pacientes presentan disnea de medianos esfuerzos (clase funcional II), y un paciente falleció en 2003, secundario a disfunción de la válvula mitral, con insuficiencia valvular importante, además de una dilatación de la raíz aortica importante. Los demás pacientes se mantuvieron asintomáticos, aun los pocos casos con dilatación importante de la raíz aortica y/o insuficiencia valvular moderadas.

En la evaluación ecocardiográfica se encontraron 34 pacientes (62.9%) con dilatación de la raíz aortica, sin predominio en una forma general en relación al sexo fueron 16 pacientes femeninos (47%), y 18 masculinos (53%).

Se encontraron 22 pacientes (40.7%) con prolapso de válvula mitral, sin una diferencia significativa en cuanto al sexo, 12 femeninos (54.5%) y 10 de sexo masculinos (45.4%).

El prolapso tricúspideo se encontró en 8/54 pacientes y fue mas frecuente en los pacientes con dilatación de la raíz aortica (62.5%). En todos los casos fue de grado ligero.

La insuficiencia tricúspidea se encontró en 3/54 (60%) pacientes con dilatación y en 2/54(40%) sin dilatación de la raíz aortica. Tabla 3

La insuficiencia mitral se encontro en 12/54 (22.2%) pacientes, en 10/12(83.3%) estuvo asociada con dilatación de la raíz aortica y 2/12(16.6%) sin dilatación de la raíz aortica. Tabla 3.

Dos pacientes presentaron progresión de la insuficiencia mitral, en uno fue de ligera a moderada con un tiempo de progresión de 2 años y en el segundo la insuficiencia evolucionó de ligera a importante en un tiempo de progresión de 4.5 años En todos los demás pacientes la insuficiencia mitral fue de grado ligero.

La asociación de prolapso mitral con la dilatación aortica predominó en este grupo de pacientes encontrándose en 14/34 pacientes con dilatación de la raíz aortica (63.6) y en 8/20 sin dilatación de la raíz aortica (36.6%).Tabla 2.

El prolapso mitral aislado estuvo presente en 3 pacientes (5.5%), prolapso mitral en pacientes con dilatación de la raíz sin otras alteraciones en 3 pacientes (5.5%), asociado a insuficiencia mitral en 3 pacientes (5.5%) y con prolapso tricuspideo en dos pacientes (3.7%) con insuficiencia aortica en 1 paciente (1.8%) y con otras alteraciones cardiovasculares en 5 pacientes (9.2%). En los pacientes sin dilatación de la raíz aortica estuvo asociado además de insuficiencia mitral con otras alteraciones en 2 pacientes (3.7%), prolapso e insuficiencia tricuspidea en 1 paciente (1.85%) y prolapso mas otras alteraciones vasculares en 2 pacientes (3.7%). (Tabla 3)

Al estudio inicial 2 pacientes no presentaban alteraciones de la válvula mitral. En todos los pacientes con prolapso mitral al estudio inicial fue de grado ligero y solo un paciente presentó progresión a prolapso mitral moderado con una diferencia de 2 años en relación al primer estudio.

La insuficiencia aortica se encontro en un total de 13/54 pacientes (24%); y en 10/34 (76.9) pacientes estuvo asociada con dilatación de la raíz aortica. Y de estos 10 pacientes en 2 pacientes (3.7%) se encontró sin asociación con otras alteraciones, en 1 paciente(1.8%) estuvo asociada con insuficiencia tricuspidea, con prolapso tricuspideo 1 paciente (1.8%), con prolapso mitral 1paciente (1.8%) y en 5 pacientes (9.2%) con otras alteraciones cardiovasculares. Tabla 3

En los pacientes en que no hubo dilatación estuvo presente en 3(5.5%) pacientes. Tabla 3

La insuficiencia aortica estuvo presente desde el primer estudio en 10(76.9%) pacientes y en 3(23%) apareció en estudios subsecuentes con una edad media de aparición de 11.5 años

Tabla 7.

La relación de la insuficiencia aortica con la dilatación de la raíz aortica fue: 4 pacientes (40%) con dilatación ligera y todos con insuficiencia aortica ligera 4 pacientes (40%) con dilatación de la raíz aortica moderada y en uno de ellos con

insuficiencia aortica moderada y en 2 pacientes (20%) con dilatación importante y en estos dos últimos la insuficiencia aortica fue moderada.

La mayoría de los pacientes no presentaron progresión de la insuficiencia aortica en estudios subsecuentes y esta progresión solo se encontro en 3 pacientes, en 2 con dilatación de la raíz importante con un tiempo medio de progresión de la insuficiencia de los dos pacientes de 2.5 años y una edad promedio de 11.5 años. Y un paciente con dilatación de la raíz moderada con un periodo de diferencia de 2 años y edad de aparición de 5 años. Tabla 8.

El grado de dilatación aortica que predomino en el grupo fue de grado ligero encontrando 19 pacientes con dilatación ligera (35.8%), 9 pacientes con dilatación moderada de la raíz aortica (16.7%). Y 6 paciente(11.1%) con dilatación importante de la raíz aortica. Tabla 1.

20 pacientes no mostraron dilatación de la raíz aortica y 10 pacientes tenían dilatación aislada de la raíz aortica. Tabla 3

El seguimiento ecocardiografico fue posible en 40 pacientes de los 54 pacientes con síndrome de marfan incluidos en este estudio, mostrando los siguientes evolucion: Tabla 5

16 pacientes mostraron estudio ecocardiografico normal inicial 13 pacientes se mantuvieron sin progresión importante de la raíz aortica y de estos 3 paciente tuvieron progresión de la raíz aortica para dilatación ligera con una media de dilatación de la raíz de 1.2mm por año.

De los pacientes que inicialmente mostraron dilatación ligera 11 pacientes tuvieron seguimiento ecocardiografico y de estos, 5 pacientes se mantuvieron con dilatación de la raíz aortica ligera corregida con su superficie corporal. 2 pacientes presentaron en su ultima medición un valor para la raíz aortica que corregido por su superficie corporal se considero como normal con una media de dilatación de 0.33 mm por año. 3 pacientes evolucionarán para dilatación de la raíz aortica moderada con un promedio de dilatación de 2.1 mm por año y un paciente para dilatación aortica importante con un promedio de dilatación de 2.9 mm por año.

De los pacientes que tuvieron dilatación de la raíz aortica moderada al estudio inicial se realizó seguimiento ecocardiografico a 8 pacientes 4 paciente tuvieron

en su última medición ecocardiográfica un valor de la raíz aórtica que corregido por su superficie corporal se consideró como ligera con una media de dilatación de 0.66mm por año y solo un paciente presentó progresión de la raíz aórtica de moderada para importante con una media de dilatación de 1.7mm por año, los otros 3 pacientes no tuvieron cambios en el valor de la raíz aórtica cuando se corrigió por superficie corporal en estudios posteriores con un promedio de dilatación de la raíz aórtica por año de 1.1mm.

De los pacientes que tuvieron al estudio inicial dilatación de la raíz aórtica importante se realizó seguimiento ecocardiográfico a 5 pacientes de los cuales 2 pacientes presentaron en su última medición ecocardiográfica un valor de raíz aórtica, que corregido por superficie corporal nos permitió considerarla como moderada con una media de dilatación de 0.75mm por año.

Los otros 3 pacientes mantuvieron el diámetro de la raíz aórtica corregido por su superficie corporal como importante con una media de dilatación de la raíz de 1.9mm por año.

De los 5 pacientes con dilatación de la raíz aórtica importante en sus últimos estudios uno de ellos con dilatación de 2.9 mm por año espera cirugía, los otros continúan siendo vistos en la consulta con más frecuencia cada 6 meses con control ecocardiográfico.

En resumen solo 11/34 presentaron progresión de la raíz aórtica y 8/34 tuvieron menor velocidad de crecimiento anual por lo que en su último estudio ecocardiográfico presentaron valores de raíz aórtica que al corregirlo por superficie corporal, mostró disminuir una disminución en el grado de dilatación en relación al estudio anterior.

En los pacientes que tuvieron más progresión fueron los de grado importante predominando en este grupo el género masculino y predominando en ellos el grado importante.

La media de dilatación aórtica del total de los pacientes fue de 1.3 mm por año es decir 10.2% de crecimiento anual medio, para un valor de p menor de 0.02.

En 7 pacientes no se encontraron alteraciones cardiovasculares.

Para todo el grupo de pacientes con síndrome de Marfan la media de la raíz aortica fue de 28.9mm con un rango de 18mm a 50mm.

En la aorta ascendente la media fue de 20.5mm para todos los pacientes, con un rango de 12 a 29mm. Se encontraron 5 pacientes con dilatación de la aorta ascendente, y de estos 5 pacientes, 4 de ellos tuvieron dilatación importante de la raíz aortica. La media del diámetro de la aorta ascendente de los 5 pacientes fue de 25.5mm.

Las mediciones del anillo aortico corregido por superficie corporal no mostraron cambios igualmente las mediciones del atrio izquierdo no mostraron valores anormales.

En cuanto a las mediciones del volumen ventricular izquierdo en sístole y en diástole, solo un paciente presentó el volumen ventricular izquierdo en sístole superior a lo normal 5.52cm².m² en y 7.55cm².m² en diástole, este mismo paciente también presentó dilatación de la raíz aortica importante.

La media del diámetro ventricular izquierdo en sístole fue de 2.358cm².m² y en diástole fue de 3.685 l cm².m².

El diámetro máximo ventricular izquierdo en pacientes normales es de 4.62cm².m² en sístole y de 7.72cm².m² en diástole.

Se encontraron 3 pacientes con cardiopatía asociada 2 con comunicación interventricular y otro con comunicación interauricular.

La asociación con aorta bicúspide no se encontro en ningún paciente.

En relación a la clase funcional de los pacientes, solo 2 pacientes evolucionaron para clase funcional II, según la clasificación de NHIYA, y los 2 pacientes presentan dilatación importante de la raíz aortica.

En todos los pacientes en los que se encontro dilatación de la raíz aortica de inmediato se inicio propanolol a dosis de 1mg/kg-dia.

Deacuerdo a todo lo expresado anteriormente, podemos resaltar que los síntomas no guardaron relación con la severidad de las alteraciones cardiovasculares, ya que la mayoría se mantuvieron asintomáticos.

Las demás alteraciones cardiovasculares siempre predominaron en los pacientes con dilatación de la raíz aórtica.

El grado de insuficiencia valvular que predominó en todos los pacientes fue de grado ligero, y en la mayoría de los pacientes estuvo presente desde el primer estudio y en pocos pacientes hubo progresión de estas insuficiencias en los estudios posteriores; igualmente la progresión de las insuficiencias solo estuvo presente en la válvula aortica y mitral y siempre asociada a dilatación importante o moderada de la raíz aortica. Las demás insuficiencias no progresaron.

También podemos decir que el hecho de que todos los pacientes con algún grado de dilatación estuvieran tomando propanolol y que el grado de dilatación predominante fue ligera con pocos pacientes (6) con dilatación importante esto nos orienta a concluir sobre el efecto benéfico de estos medicamentos en cuanto a retrasar la progresión de la dilatación de la raíz aortica.

VII- DISCUSION.

Las anomalías cardiovasculares son la principal complicación en los pacientes con síndromes de marfan, estas anomalías pueden ser detectadas casi siempre con el estudio ecocardiográfico.⁴⁴.

Las manifestaciones cardiovasculares, prevalecen de acuerdo a la edad y algunas dependiendo del sexo.⁵

La prevalencia de alteraciones cardiovasculares se encontraron en un 85% lo que concuerda con la literatura mundial, Geva y Cols en 1990 (60). Reportaron 96% de anomalías cardiovasculares, CD Van karnebeek en 2001 reportaron 80% de anomalías cardiovasculares,⁵³ y Elhadi y Cols reportaron 71.8% de anomalías cardiovasculares.⁵⁴.

Las principales manifestaciones cardiovasculares en niños son el prolapso de la válvula mitral, mientras que en adultos lo es la insuficiencia y disección aórtica.⁵² En nuestro estudio la dilatación de la raíz aórtica prevaleció sobre el prolapso de válvula mitral 62.9% contra 40.7%, lo que difiere de algunos estudios donde mencionan la incidencia de prolapso de válvula mitral hasta en un 100%,⁶⁰ sin embargo en todos los estudios la prevalencia de prolapso de válvula mitral está alrededor de 70%.⁵

Esta prevalencia podría estar explicada por la edad de los pacientes, cuya media fue de 12 años, ya que a mayor edad las manifestaciones de la aorta prevalecen tal como lo demostró Víctor Manuel y Cols en 2005 donde la dilatación aórtica estuvo presente en 76% contra 52% de prolapso mitral con una edad media de los pacientes de 9.5 años.⁵ y Kornbluth en 1999 con 84% de prevalencia de dilatación aórtica⁸⁷.

El prolapso de la válvula mitral a pesar de que se refiere ser más frecuente en mujeres⁴⁸. En nuestro estudio la diferencia no fue significativa, 54.5% en mujeres y 45.4% en hombres algo diferente con respecto a la dilatación aórtica donde en una forma general también no hubo una predominancia por el sexo 53% hombres y 47% en mujeres sin embargo cuando se comparó en relación al grado de dilatación aórtica, esta fue predominante en hombres cuando se consideró de

grado severo , en una proporción de 5 a1, con una edad media de estos pacientes con dilatación importante de 15.5 años.

En los otros grado de dilatación no hubo una diferencia significativa en cuanto al sexo.

Esto concuerda con la literatura en donde en algunos estudios se encontro mayor predominio en cuanto a la progresión de la raíz aortica de acuerdo a la edad. ⁵⁴

Meijboom y Cols en 2005 encontraron una progresión de la raíz aortica mayor de 1.5 mm por año en mujeres y mayor de 1.7mm por año en hombres.

Come y Cols demostraron una incidencia de dilatación de raíz aortica mayor en hombres (83:5%) y en mujeres (56%). ⁵⁵.

El prolapso de válvula mitral se refiere asociado a insuficiencia mitral con progresión de esta última en el 25% de los casos. ⁴⁹. Sin embargo en nuestro estudio el prolapso mitral mas insuficiencia mitral se encontro en un total de 10 pacientes(18.4%) y fue mas frecuente en los pacientes con dilatación de la raíz aortica , 9 pacientes (16.6%) y en los pacientes sin dilatación 2 pacientes(3.7%), para un total de 11(20.3%) pacientes ,un poco mayor a lo encontrado por Geva donde refiere una asociación de prolapso mitral mas insuficiencia mitral en 12.5% de sus pacientes,⁶⁰y también un poco mayor a lo encontrado por Víctor Manuel y Cols en 2005, donde la asociación de prolapso mitral mas insuficiencia mitral fue encontrada en 3 pacientes(14%). - ⁵

Solo 2 pacientes al estudio inicial no tenían alteraciones de la válvula mitral, la progresión de la insuficiencia mitral se presento solo en 2 pacientes (3.7%) de ligero a moderado en el primero y de ligero a importante en el segundo paciente este ultimo con dilatación importante de la raíz aortica. El tiempo medio de progresión de la insuficiencia mitral de los dos pacientes fue de 3.2 años.

CD M Van Karnebeek en 2001 reporta una progresión de la insuficiencia mitral de grado ligero a importante en 6 pacientes (11.5%), -⁵³. Un poco mayor que en nuestro estudio y además 5 de ellos eran de sexo femenino, en nuestro estudio esta prevalencia en cuanto al sexo no mostró importancia, ya que uno de los pacientes era de sexo masculino y el otro de sexo femenino.

Uno de los pacientes con insuficiencia mitral importante falleció, en el postoperatorio del remplazo valvular mitral.

La dilatación de raíz aortica es uno de los criterios mayores para el diagnostico de síndrome de Marfan, es de carácter evolutivo y al llegar a un grado de dilatación (55mm), hay mayor riesgo de disección aortica.⁸¹

Gracias al nomograma creado por Román y Cols en 1989 es posible clasificar el grado de dilatación de estos pacientes y hacer un mejor seguimiento.⁸²

En nuestro estudio la incidencia de dilatación aortica fue de 62.9% como ya se habia mencionado y de ellos 19 pacientes de grado ligero (35.8%), moderada 9 pacientes 16.7%, importante 6 pacientes (11.1%). El predominio fue claramente de dilatación ligera de la raíz aortica. Muy similar a lo que se muestra en la literatura. En 2001 Van Karnebeek donde demostró una incidencia de 19% de dilatación aortica importante, para un total de 43 pacientes con dilatación de la raíz aortica⁵³ y Víctor Manuel y Cols en 2005 reportan grado discreto 42.8%, moderado 9.5%, e importante 23.5%⁵ y Elhadi en 2007 reporta una incidencia de 13 pacientes con dilatación importante 8% de un total de 115 pacientes con dilatación de la raíz aortica.⁵⁴

Como ya se menciona los pacientes con dilatación de la raíz de grado importante tenían una edad media de 15.5 años, este factor también esta relatado como primordial para la progresión de la raíz aortica ya que según Elhadi y Cols en 2007 consideraron de acuerdo a los resultados de su estudio, que después de los 5 años la prevalencia de progresión de la raíz aortica fue de 35% y después de los 20 años 80%.⁵⁴

En nuestro estudio de los pacientes que tuvieron control ecocardiografico 11(20.3%) pacientes tuvieron progresión de la raíz aortica, y se presento en 3 pacientes de 16 que antes no tenían dilatación, esto confirma la evolucion natural de esta enfermedad y enfatiza la utilidad del control ecocardiografico frecuentes de estos pacientes aunque no tengan alteraciones al estudio inicial.⁵

La insuficiencia aortica también puede ser de carácter evolutivo así como la insuficiencia mitral y la dilatación de la raíz, y se dice que ella aparece en general

cuando la dilatación de la raíz aortica es mayor que 50mm. 31. Pero hay reportes de insuficiencia aortica con dilatación de la raíz aortica entre 20-50. ⁶⁰

En nuestro estudio la insuficiencia aortica se encontro en un total de 13 pacientes (24%) y en 10 pacientes estuvo asociada a dilatación de la raíz aortica y de ellos en solo un paciente el diámetro de raíz aortica fue de 50mm en los otros fue menor. Muy similar a lo encontrado por CD M Van Karnebeek en 2001, donde reportaron insuficiencia aortica en 13 pacientes de 52 pacientes 25%, siendo todas asociadas con dilatación de la raíz aortica y siendo de grado ligero en 12 pacientes y moderado solo en 1 paciente.⁵³. Sin embargo actualmente Elhadi y Cols en 2007 solo reporta insuficiencia aortica en 10(6.25%) de 160 pacientes con síndrome de Marfan, todas de grado ligero y todas en pacientes con dilatación de la raíz aortica. ⁵⁴.

Algunos autores también describen las alteraciones de la aorta ascendente como las más graves lesiones en síndrome de Marfan. ⁸⁵. En nuestro estudio solo encontramos 5 pacientes con dilatación de la aorta ascendente 9.2% y en 4 pacientes asociado a dilatación de importante de la raíz aortica.

El diámetro del atrio izquierdo no fue significativamente anormal al igual que lo encontrado en otros estudios. ⁵⁵.

Algunos autores han relatado que el diámetro del atrio izquierdo es mayor en los pacientes con síndrome de Marfan y algunos lo han encontrado relacionado con arritmias ventriculares , tal como lo refiere el estudio Anji T .Yetman en 2003, donde encontraron que 4% de 72 pacientes tenían arritmias ventriculares y 21% tenían dilatación ventricular izquierda .⁸⁴. Sin embargo otros estudios no relatan diferencias en el diámetro ventricular izquierdo. ⁵⁵.

En nuestro estudio solo un paciente presento dilatación ventricular izquierda, asociado con dilatación de la raíz aortica importante.

Ninguno de nuestros pacientes, presento datos de disección aortica, generalmente esta se presenta, cuando el diámetro de la raíz es mayor de 60mm., sin embargo hay que tener presente que también puede presentarse con dilatación leves .⁸⁸.

Los pacientes con síndrome de Marfan más sintomáticos son los portadores de Marfan neonatal y lactantes tal como lo refiere Geva en su estudio de 1990

donde incluyo lactantes y neonatos con edad media de 3.2 meses y encuentro una incidencia de insuficiencia cardiaca de 74% en un total de 64 pacientes.⁶⁰

La sintomatología o la clase funcional de los pacientes fueron parecidas a la reportada en la literatura.^{5, 30}

En nuestro estudio la sintomatología estuvo presente solo en 3 pacientes (5.5%). Uno de ellos con datos de insuficiencia cardiaca, relacionada a insuficiencia mitral importante, los otros dos se encuentran en clase funcional II, y presentan dilatación importante de la raíz aortica, uno de ellos espera cirugía y el otro se encuentra en vigilancia cada 6 meses.

En todos los pacientes la medicación utilizada fue el propranolol y se administro a todos los pacientes con dilatación de la raíz aortica y todos referían estarla tomando de forma adecuada. Existe información suficiente en la literatura que demuestra, que esta clase de disminuye la progresión de la raíz aortica en estos pacientes.⁵

En nuestro estudio el promedio de dilatación aortica fue de 1.3mm por año, lo que fue similar a lo encontrado en otros estudios.^{5,71} esto corresponde a un crecimiento anual medio de 10%, (una p menor de 0.02), valor que es significativo ya que dentro de los factores de disección aortica se considera una dilatación aortica mayor de 5% o mayor de 2mm por año, como riesgo para esta entidad²⁵⁻⁶⁸ sin embargo este valor debe ser analizado con cuidado, ya que pueden haber variaciones hasta de 1mm, en la practica diaria, sin significado clínico.⁵

También se debe resaltar que este valor de 1.3 mm por año esta mas dado por los 6 pacientes con dilatación de la raíz importante, ya que cuando se compara con los pacientes con dilatación de la raíz ligera y moderada el promedio de dilatación es menor como se describió anteriormente.

Algunos autores relatan asociación con aorta bicúspide, lo que contrasta con nuestro estudio donde no se encontro esta asociación en ningún paciente.

La incidencia de cardiopatías asociadas fue similar a lo reportado en otros estudios.⁸⁴

En nuestro estudio solo 5.5% se encontraron con cardiopatía asociada y fueron dos comunicaciones ventriculares y una comunicación interauricular.

VIII-CONCLUSIONES.

1-En este estudio como lo muestra la literatura las manifestaciones mas frecuentes de síndrome de Marfan son dilatación de la raíz aórtica y prolapso de válvula mitral.

2-La dilatación de la raíz aortica fue mas frecuente que el prolapso de válvula mitral.

3-El prolapso de válvula mitral, prolapso tricuspideo, la insuficiencia mitral y la insuficiencia aortica fueron mas frecuente en los pacientes con dilatación de la raíz aortica.

.4-La progresión de la insuficiencia mitral e insuficiencia aortica fue mas frecuente en los pacientes con dilatación importante de la raíz aortica.

5- El prolapso de válvula mitral no mostró una diferencia significativa en cuanto al sexo.

6-La dilatación de la raíz aórtica en forma general no mostró diferencias en cuanto al sexo pero cuando se comparo con la dilatación importante, predomino el sexo masculino.

7- El grado de dilatación aórtica que predomino fue ligera de 34 pacientes con dilatación.

8-La edad media de los pacientes con dilatación importante fue de 15.5 años.

10-La mayoría de los niños en el periodo observado se mantuvieron asintomáticos (94.4%).

9-El crecimiento medio de 1.3mm por año fue estadísticamente significativo.

10-El uso de beta bloqueador disminuye la progresión de la raíz aórtica.

GRAFICO N° 1
DISTRIBUCION SEGUN SEXO

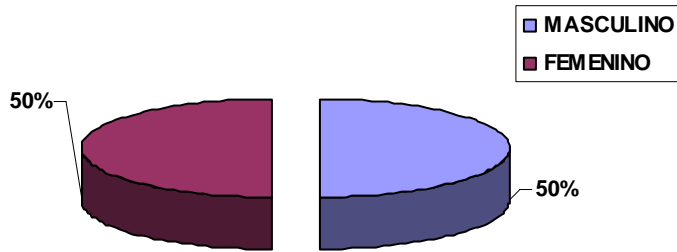


GRAFICO Nº 2

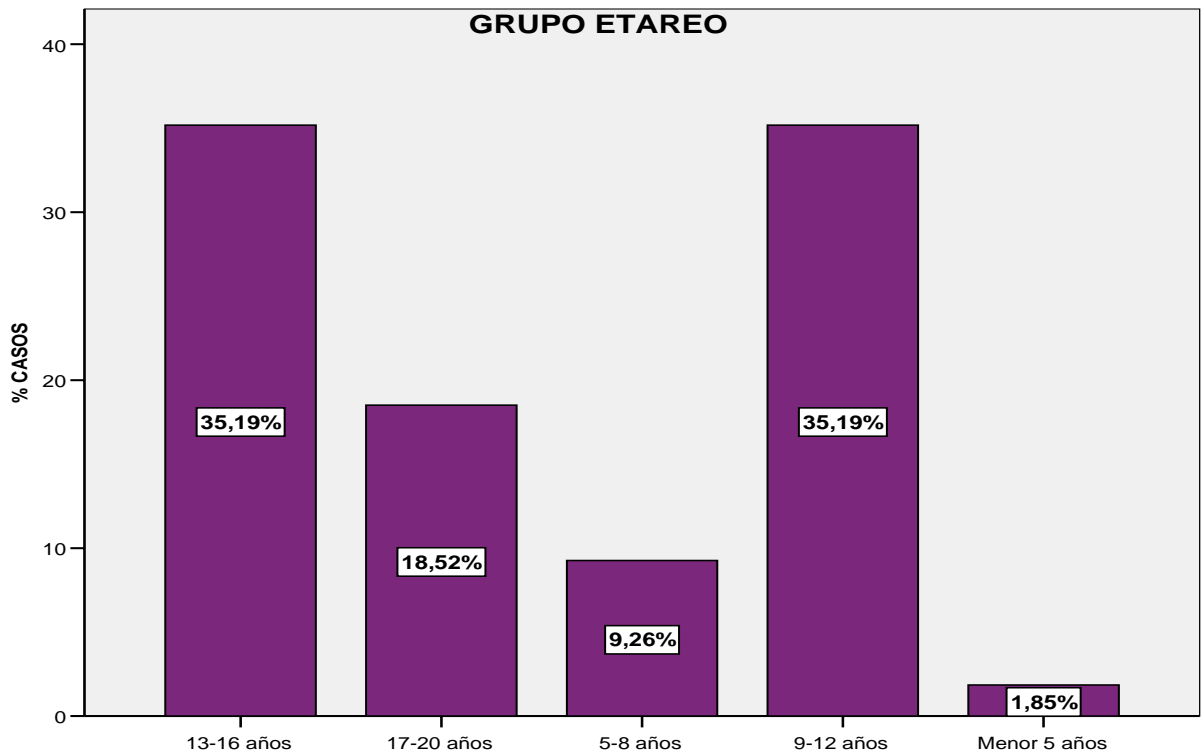


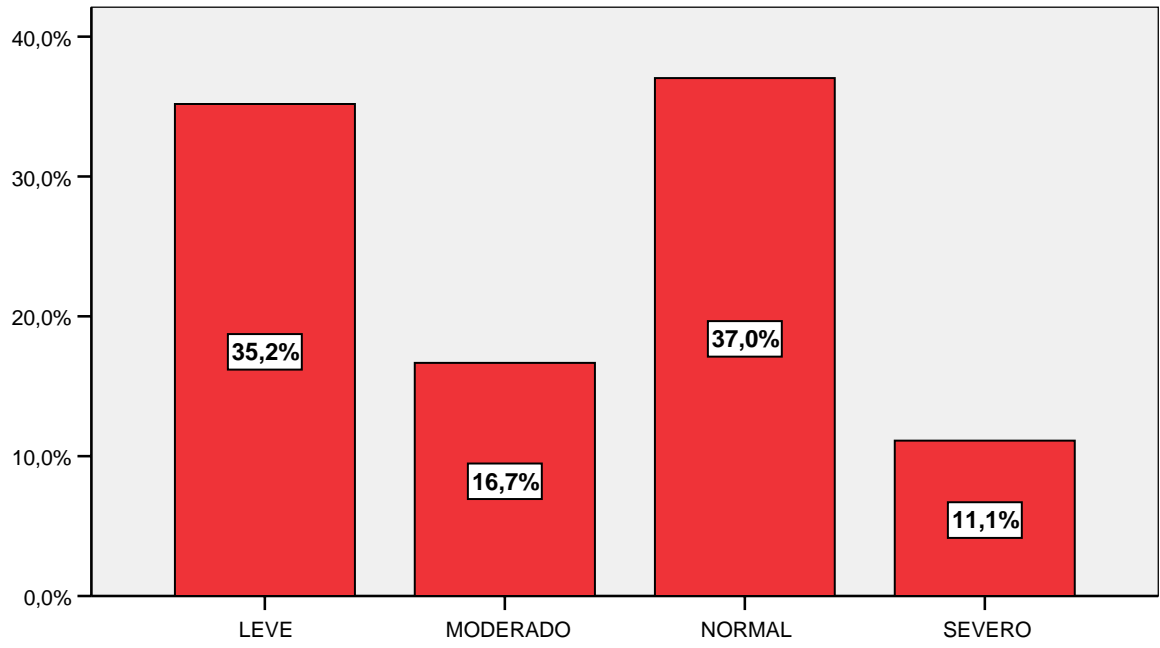
TABLA Nº 1

GRADOS DE LA DILATACIÓN DE LA AORTA

Grados	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Leve	19	35,2	35,2	35,2
Moderado	9	16,7	16,7	51,9
Normal	20	37,0	37,0	88,9
Severo	6	11,1	11,1	100,0
Total	54	100,0	100,0	

GRAFICO N° 3

GRADOS DE DILATACION DE LA AORTA



—

GRAFICO Nº 4
PROLAPSO MITRAL EN LA POBLACION CON SINDROME DE
MARFAN

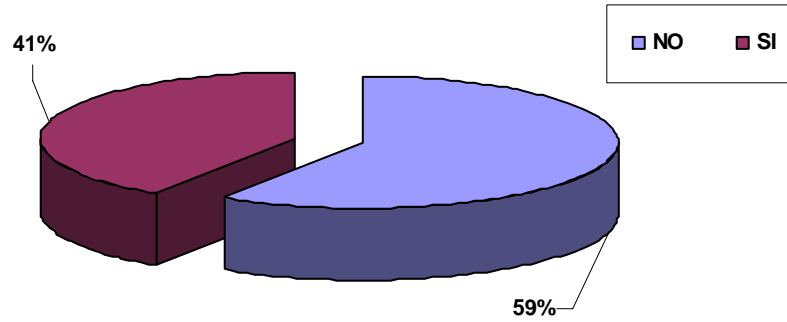


TABLA Nº 2

GRADO DE DILATACION DE LA AORTA versus PROLAPSO MITRAL EN LA POBLACION CON
SINDROME DE MARFAN

GRADO DE DILATACION DE LA AORTA	PROLAPSO MITRAL EN LA POBLACION CON SINDROME DE MARFAN		Total
	NO	SI	
LEVE	13	6	19
MODERADO	4	5	9
SEVERO	2	4	6
NORMAL	13	7	20
Total	32	22	54

TABLA Nº 3**ANOMALIAS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON SINDROME DE MARFAN CON DILATACION DE LA RAIZ AORTICA**

ANOMALIAS CARDIOVASCULARES	Nº DE CASOS
Dilatación aórtica aislada	10 (18,5%)
PM	3 (5,5%)
PT	0
IM	1 (1,85%)
IAO	2 (3,7%)
IT	3 (5,5%)
PM + IM	3 (5,5%)
PM + IM + PT + IAO + IT	2 (3,7%)
PM + IM + IP+ IAO + IT	3 (5,5%)
IM + IT	1 (1,85%)
PM + PT	2 (3,7%)
PM + IAO	1 (1,85%)
PT + IAO	1 (1,85%)
IAO + IT	1 (1,85%)
PT + IT	1 (1,85%)
IP	0

TOTAL	34 (62,9%)
-------	------------

PM= Prolapso mitral, PT= Prolapso tricúspideo, IAO=Insuficiencia aórtica, IM= Insuficiencia mitral, IT= Insuficiencia tricúspidea, IP= Insuficiencia pulmonar.

TABLA Nº 4

ANOMALIAS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON SINDROME DE MARFAN SIN DILATACION DE LA RAIZ AORTICA

ANOMALIAS CARDIOVASCULARES	Nº CASOS
Sin anomalías	7 (12,9%)
PM aislado	3 (5,5%)
PT aislado	0
IM aislado	0
IAO aislado	0
IT aislado	2 (1,85%)
IP aislado	1 (1,85%)
PT + IP + IT	1 (1,85%)
PM + IT	1 (1,85%)
PM + IAO + IT	1 (1,85%)
PM + IT + PT	1 (1,85%)
PM + IM + IAO + IT + IP	1 (1,85%)
PT + IT	1 (1,85%)
PM + IM + IAO	1 (1,85%)

TOTAL	20 (27,1%)
-------	------------

PM= Prolapso mitral, PT= Prolapso tricúspideo, IAO=Insuficiencia aórtica, IM= Insuficiencia mitral, IT= Insuficiencia tricúspidea, IP= Insuficiencia pulmonar.

TABLA Nº 5

**SEGUIMIENTO ECOCARDIOGRAFICO DE LOS PACIENTES CON
DILATACION AORTICA (n = 40)**

Grado de dilatación raíz aórtica	Nº	mm/ año	Edad de aparición (años)
LEVE			
• Sin Progresión	5		
• Con regresión a normal	2	0,33	
• Con progresión a moderada	3	2,1	11,2
• Con progresión a importante	1	2,9	11
MODERADA			
• Sin progresión	3		
• Con regresión a ligera	4	0,66	
• Con progresión a importante	1	1,7	13
IMPORTANTE			
• Sin cambios	3	1,9	
• Con			

regresión a moderada	2	0,75	
NORMAL			
• Sin cambios	13		
• Con progresión a ligera	3	12,3	
TOTAL	40		

TABLA Nº 6

EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON PROGRESION DE LA DILATACION DE LA RAIZ AORTICA (n = 11)

CASO	EDAD INICIAL (años)	EDAD ACTUAL (años)	SEXO	DIAMETRO INICIAL (mm)	INCREMENTO TOTAL (mm)	INCREMENTO (mm/ año)	INCREMENTO (%)
1	8	9	M	20	1	1	4,7
2	12	13	M	26	4	2	13,3
3	4	15	M	19	10	0,88	34,4
4	10	12	F	25	5	2,5	16,6
5	11	13	F	26	4	2	13,3
6	10	12	F	22	4	2	15,3
7	4	14	M	21	29	2,9	58
8	9	18	M	28	16	1,7	36,6
9	7	9	M	40	5	2,5	11,1
10	17	18	M	35	0	0	0
11	6	14	M	34	10	1,2	22,7

TABLA Nº 7

EVOLUCION DE LA INSUFICIENCIA AORTICA (n = 13)

	Nº CASOS	%
AL PRIMER ESTUDIO	10	76,9%
EN ESTUDIOS SUBSECUENTES	3	23,1%
EDAD DE APARICION (años)	11, 5	

TABLA Nº 8

PROGRESION DE LA INSUFICIENCIA AORTICA EN RELACION A LA DILATACION DE LA RAIZ AORTICA

CASO	GRADO DE DILATACION AORTICA	GRADO DE INSUFICIENCIA AORTICA	TIEMPO DE PROGRESION (años)	EDAD DE APARICION (años)
1	IMPORTANTE	IMPORTANTE	3	11
2	IMPORTANTE	MODERADA	2	12
3	MODERADA	MODERADA	2	5

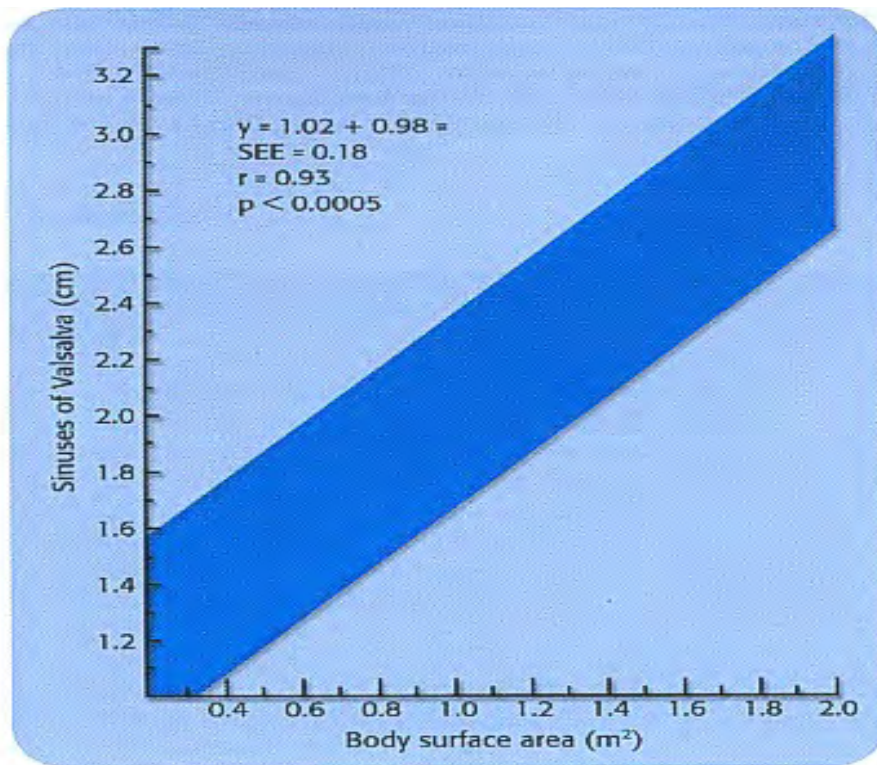
ANEXO N° 1

**CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA EL SINDROME DE
MARFAN**

Crterios	Mayores	Menores
Historia familiar	Diagnóstico en padre, hijo o hermano	
Genética	Mutación FBN1	
Cardiovascular	Dilatación raíz aórtica	Prolapso válvula mitral
	Diseción aorta ascendente	Calcificación mitral (<40 años)
		Dilatación arteria pulmonar
		Dilatación/disección aorta descendente
Ocular	Ectopia lentis	Requiere dos: • Córnea plana • Miopía • Globo ocular alargado
Esquelético	Requiere cuatro: <ul style="list-style-type: none"> • Pectus excavatum que requiere cirugía • Pectus carinatum • Pie plano • Signos de la muñeca y el pulgar (Figura 1) • Escoliosis >20° o espondilolistesis • Brazada: talla >1.05 • Protrusión del acetábulo • Disminución extensión codo (<170°) 	
Pulmonar		• Neumotórax espontáneo • Bulas apicales
Piel		• Estrías no explicadas • Hemias recurrentes o incisionales
Sistema Nervioso Central	Ectasia dural lumbosacra	

ANEXO N° 2

NORMOGRAMA UTILIZADO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES PARA EVALUAR DE LA RAIZ AORTICA



ANEXO N° 3

NORMOGRAMA DE SEGUIMIENTO CLINICO DE PACIENTES CON SINDROME DE MARFAN

Evaluación	Edad	<1 mes	1-6 meses	6-12 meses	1-3 años	3-5 años	5-10 años	10-15 años	15-21 años
Cardíaca		*	*	*	*	*	*	*	*
Ecocardiograma		*1			*	*	*	*	*
Ocular		*	*	*	*	*	*	*	*
Esquelética		*	*	*	*	*	*	*	*
Médula espinal		*	*	*	*	*	*	*	*
Articulaciones		*	*	*	*	*	*	*	*
Pectus		*	*	*	*	*	*	*	*
Longitud/talla		*	*	*	*	*	*	*2	*2
Segmentos sup/inf		*	*	*	*	*	*	*	*
Aminoácidos orina/sangre		*							
Edad ósea								*3	*3
Presión arterial						*	*	*	*
Examinar a la familia		*							
Psico-social		*	*	*	*	*	*	*	*
Estilos de vida					*4	*5	*	*	*

1. Realizar antes del año, y luego de los 3 años anualmente. 2. En relación a la pubertad. 3. Discordancia entre edad ósea y cronológica nos da la opción de detener el crecimiento hormonalmente. 4. Educar sobre opciones de ejercicios. 5. Uso de protección ocular

FIGURA Nº 1

SIGNOS DE HIPERMOBILIDAD ARTICULAR



FIGURA Nº 2



FIGURA Nº 3

IX- BIBLIOGRAFIA.

1. Gott VI. Antoine Marfan and his syndrome:one hundred years later.Md 1998;45(5): 247-52.
2. Maria eugenia Domingues Perez. Sindrome de marfan diez años de experiencia.Rev cubana Ort .Traumatologia 2000;14 .108-11
3. Glowacki M,Isnys A,Krasny I, Antropometric parameters in assess ment of patients whith Marfan syndrome or with marfan phenotype. Chir Marzadow Ruchu Ort Pol 1998;63(4);373-8.
4. Rand Hendriksen S,Christensen B. New diagnostic criteria in Marfan syndrome.Tidsskr Nor Laegeforen 1998;118(18):2796-9.
5. Victor Manuel Oporto Lopez.Valoracion clinico cardiologica y ecocardiografica en pacientes con sindrome de Marfan.Archivos brasileros de cardiologia.2005.(85) 314- 8.
6. Mckusick Va. The cadiovascular aspects of Marfan syndrome:a heritable disorder of conective tissue. Circulation 1955; 9:321.42.
7. Pyeritz Reed E, And Victor Mckusick. The marfan syndrome: Diagnosis and Manegement.The new england Journal of Medicine 1979; 352: 772-7.
8. Penalver Sanches. Sindrome de Marfan en atencion primaria. Rev Cubana de Cradiologia.2004 .34. 213-4.
9. Delgado A. Grandes sindromes en pediatria. Hipercrecimiento(1) Ed. Bilbao. 2002
10. Richard E. Behrman, MD. Tratado de pediatria.2000.Volumen II.2317-9.
11. Fernandes F, Ninoyima OH.Analisis retrospectiva de 49 pacientes con sindrome de Marfan. Rev brasiler de cardiol 2000;2:80-3.
12. David Loja, Maricela Vilca, Roberto A. Sindrome de Marfan a proposito de un caso.Anales de la facultad de medicina de chile.2001;62:1025-8.
13. Silverman D, Burton K, Gray J,Bosner M. Life expectancy in the Marfan Syndrome. Am J Cardiol 1995;75: 157- 60.
14. Eaton L, Meiner S. Marfan Syndrome :Identification and management. Medsurg Nursing. 1999 ;8(2) : 113-8.
15. Salin M, Albert B, Ward J, Pyeritz R. Effect of beta- adrenergic blockade on aortic root of dilatation in Marfan Syndrome.Am J Cardiol 1994;74: 629-33.

16. Adams J, Trent R. Aortic Complications of Marfan Syndrome. *Lancet* 1998; 352: 1722-3.
17. Chan K, Callahan J, Seward J. Marfan Syndrome diagnosed in patient 32 years of age or older. *Mayo Clin Proc* 1987;62: 589-94.
18. Mackusick, Victor A. Hereditary disorders of connective tissue, 4th Ed. Saint Louis, The C. V. Mosby Company. 1972;61-223.
19. Ramirez F, Godfrey M. Marfan Syndrome and related disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th Ed. New York, McGraw Hill, 1993;4079-94.
20. Hecht, Frederick and Rodney K. Beals. New type of congenital contractural arachnodactyly originally described by Marfan in 1896. *Pediatrics* 1972; 49: 4.
21. Schoenfeld Myron R. Nicolo Paganini, musical magician and Marfan mutant?. *JAMA*. 1978; 239:1.
22. Hollister, David W et al. Immunologic abnormalities of the microfibrillar fiber system in the Marfan Syndrome. *New England Journal of medicine*. 1990; 323:159.
23. Aoyama Takeshi et al. Quantitative differences in biosynthesis and extracellular deposition of fibrillin in cultured fibroblasts distinguish five groups of Marfan syndrome patients and suggest distinct pathogenetic mechanisms. *J Clin Invest* 1994;3: 130-6.
24. Milewicz, Diana M et al. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *J. Clin. Invest*. 1995. 95:2373-78.
25. Carlos Mas R, Roberto Iturrino M. Protocolo de manejo cardiovascular en el síndrome de Marfan. *Rev. costarricense de cardiología*. 2004;6:2-9.
26. Cruz M. *Manual de pediatría* 1ª ed. Ergon. Madrid. 2003.409.
27. Goenka S, Mehta AV. Petit mal seizure in a child with Marfan syndrome. *Tenn Med Review*. 1999 Feb;92:53-4.
28. Cruz M y Bosch J. *Atlas síndromes en pediatría* (1ª ed.) Espaxis. Barcelona. 1998; 98-99.
29. Gerardo V T, Oswaldo G S. Síndrome de Marfan. *Rev Costarricense de Cardiología*. 2005 ;Vol 7:1409-4142.

30. Lipscomb KJ, Clayton-Smith J, Harris R. Evolving phenotype of Marfan's Syndrome. *Arch Child* 1997; 76 : 41-6.
31. Reed P. Genetics and Cardiovascular Disease. En: Braunwald ed. *Heart Disease*. WB.Saunders 4 Ed. Philadelphia, 1992, vol N°2; 2468-69.
32. M Groenick, L Rozendaal, M S J Naeff. Marfan Syndrome in children and adolescents: Predictive and prognostic value of aortic root growth for screening for aortic complications. *Heart* 1998;80:163.169.
33. Marini JC: Hereditary connective tissue disorders in: Hochberg MC, Smolen JS, et al. Editores. *Rheumatology*. 3 Ed. Philadelphia, PA, USA. Mosby, 2003:p. 2161-71.
34. Pineda C, Gurza A, Rodriguez MA, ET AL: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. A Clinical-Radiographic Essay. *J Clin Rheumatol*. 1998;4:278-86.
35. Pereira Lygia et al. A molecular approach to the stratification of cardiovascular risk in families with Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1994;33:13.
36. Dietz, Harry C and Reed E. Pyeritz. Mutation in the human gene for fibrillin-1 in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet*. 1995;4: 1799-1809.
37. Fleischer, Kirk J et al. Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissues in Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1012-7.
38. Robbins. Syndrome de Marfan .En: *Patología estructural y funcional*. 6 Ed. McGrawhill. Interamericana. Madrid 2000;159-160.
39. Jorde L, Carey J, Bamshad M, White R. *Genética del Desarrollo*. En: *Genética Médica*. 2 Ed. Harcourt, Madrid, 2000; 204-220.
40. Robbins. Elastina, fibrilina y fibras elásticas. En: *Patología Estructural y funcional*.
41. Cotran, Kumar, y Collins. 6 Ed. Madrid, MacGraw-Hill Interamericana, 2000;106.
42. Gigante A, Chillemi C, Greco F. Changes of elastic fibers in musculoskeletal tissue
43. of Marfan syndrome: a possible mechanism of joint laxity and skeletal overgrowth.
44. *J. Pediatric Orthop* 1999;19:283-8.
45. Meijboom LJ, Nollen Mulder BJM, prevention of cardiovascular in the Marfan
46. syndrome. *Vascular Disease Prevention*. 2004; 179:86.
47. Cohem P, Schniderman P. Clinical manifestation of the Marfan syndrome. *Inter J*

48. *Dermatology*. 1989;(5):291-9.
49. Bruno L, tredici S, Mangiavacchi, Colombo V, Mazzota G, Sirtori C. Cardiac, skeletal, and ocular abnormalities in patient with Marfan syndrome and in their relatives. *Br Heart J* 1984;51:220-30.
50. Roman M, Devereux R, Kramer-fox R, Spitzer M. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1989,63: 317-21.
51. Pasquale Vadala, MD; Paolo Capozzi, Md; Michele Fortunato, MD; Elizabetta De Virgillis, MD; Intraocular lens implantation in Marfan syndrome. *J of Pediatric J* 2000;37:206-8.
52. -Pyeritz R. Genetic and cardiovascular disease. En : Braunwald. *Heart disease* 5 Ed, 1997;2:1650-86.
53. -Perloff JK, Child JS, Edwards JE. New guidelines for the clinical diagnosis of mitral valve prolapse. *Am J of Cardiol*. 1986;57:1194-9.
54. -Gray, Jonathon R. And Sarah J. Davies. Marfan syndrome. *J Med Genet*. 1996;33:403- 408.
55. -Krivocapich J, Child JS, Et al. Aortic root dilation and mitral valve prolapse in Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1986;57:1311-5.
56. -Prat with mitral CM, Young JB, Wierman AM, et al. Complex ventricular arrhythmias associated valve prolapse syndrome. *Am J Med* 1986;80:626-32.
57. -Pan CW, Chen CC, Wang SP, Hsu TL, Chang B: Ecocardiographic study of cardiac abnormalities in families of patients with Marfan syndrome. *JACC* 1985; 6: 1016-1020.
58. -CD M van Karnebeek, M S J Naeff, B J M Mulder, R C M Hennekam, M Offringa. Natural history of cardiovascular manifestation in Marfan syndrome. *Arch Dis Child* 2001;84:129-137.
59. -Elhadi H. Aburawi and John O'Sullivan. Relation of aortic dilation and age in Marfan, syndrome. *European Heart J*. 2007;28:376-379.
60. -Come Pc, Fortuin NJ, et al. Echocardiographic assessment of cardiovascular abnormalities in the Marfan syndrome. *Am J Med* 1983;74: 465-74.

61. -Pamela Oliva, Regina M, Ma Isabel T, Andrea M O, Juan M. Síndrome de Marfan. Rev Med Chile 2006;134: 1455-1464.
62. -Ng DK, Chau KW, Black C, Thomas TM, Mak KL, Boxer M. Neonatal Marfan syndrome a case report. J Pediatric Child Health 1999; 35: 321-3.
63. -Buntinx IM, Willems PJ, SE, Van Reempst PJ, De Papepe AM, Dumon JE. Neonatal Marfan syndrome with congenital arachnodactyly, flexion contractures, and severe cardiac valve insufficiency. J Med Genet 1991;28: 267-73.
64. -Prema Ramaswamy, Irena D. Lytrivi, Khanh N, Bruce D. Neonatal Marfan syndrome in utero presentation with aortic dilatation and successful repair of an acute flail mitral valve leaflet in infancy. J Pediatric Cardiol 2006;27: 763-765.
65. -Geva T, Sanders S, Diogenes M, Rockenmacher S, Van Praagh R. Two dimensional and doppler echocardiographic and pathologic characteristics of the infantile Marfan syndrome. Am J Cardiol 1990;65:1230-7.
66. -Beighton P, De papepe A et al. International Nosology of Hereditary Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. Am J Med Genet 1988;29: 581-94.
67. -Milledge JT, ades LC, Cooper MG, Jaumes A, Onikul E. Severe spontaneous intracranial hypotension and Marfan Syndrome in an adolescent . J Paediatric Child Health. 2005; 41: 86-71.
68. -Rosser T, Finkel J, Vezina G, Majd Majd. Postural headache in a child with Marfan syndrome: case report and review of the literature. J Child Neurol 2005;20: 153-5.
69. -Zoghbi WA , Enriquez -Serrano M, Foster et al. American Society of Echocardiography report. Recommendation for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two dimensional and doppler echocardiography. JASE 2003;16: 777-802.
70. -Webb GD, David TE. Marfan syndrome: A cardiovascular perspective. En : Diagnosis and management of adult congenital Heart Disease. 2003:481-486.
71. -Kornbluth M, Schnittger I, Eyngorina I, et al. Clinical Outcome in the Marfan syndrome. Am Heart J 1999;137:1057-6.

72. -Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilation and the benefit of long term beta adrenergic blockade in Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1994;330: 1335-41.
73. -Dean JC .Management of Marfan syndrome.*Heart* 2002;88:97-103.
74. -Yetman AT, Bornemeir RA, Mc Crindle BW. Long Term Outcome in patients with Marfan syndrome: Is Aortic Dissection the Only Cause of Sudden Death. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:329-332.
75. -Rios AS, Silber EN, Bavishi N, et al. Effect of Long Term Beta Blockade on aortic Rott
76. Compliance in Patient with Marfan syndrome.*Am Heart J* 1999;137:1057-6.
77. -Meijboom LJ, Timmeermans J, Zwinderman AH, Engelfriet PM, Mulder BJM. Aortic Root Growth in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:1441-4.
78. -Groeninck M, De Roos A, Mulder BJ, Spaan J, Van Der Wall E. Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1988; 82:203-8.
79. -De Olivera NC, David TE, Ivanov J, et al. Results of surgery for aortic root aneurysm in patient with Marfan. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:789-86.
80. -Lemaire SA, Coselli JS. Aortic root surgery in Marfan syndrome: current practice and evolving techniques. *J Card Surg* 1997; 12:137-41.
81. -Gillinov AM, Zehr KJ, Redmond JM- Gott V, Ditz H. Cardiac operations in children with Marfan syndrome: indications and results. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1140-5.
82. -Smith FC, Kavey RE. A new on line method for predicting aortic root dilation during two dimensional echocardiography in pediatric patients with Marfan syndrome using the sinus valsalva to anuulus ratio. *Pediatric Cardiol* 2003;24:118-121.
83. -Fred LA, Levy D, Levine RA et al . Prevalence and clinical outcome of mitral prolapse. *N Engl J Med* 1999; 341: 1-7.
84. -Robinson PN, Booms P. The molecular pathogenesis of the Marfan syndrome. *Cell Mol Life.* 2001;11:1698-1707.

85. -Sponseller PD, Ahn UN , Nallamshetty L, Rose PS. Osseous anatomy of the lumbosacral spine in Marfan syndrome. *Spine* 2000;25:2797-2802.
86. -Wall EE et al .Quantitative assessment of dural ectasia as a marker for Marfan syndrome. *Radiology* 2001; 2: 173.179.
87. -Lieke Rozendaal, Maarten Groenink, Miles S J Naeff, Raoul C M. Marfan syndrome and adolescents: an adjusted normograma for screening aortic root dilation. *Heart* 1998;79:69-72.