

UNIVERSIDAD NACIONAL



AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
PLAN ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO Y GABINETE DE
PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFÁN: ESTUDIO DE UNA SERIE DE
CASOS”.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

P R E S E N T A

DR. AGUSTÍN ESTEBAN RODAS SERRANO.

DIRECTOR DE TESIS: DRA. LILIANA GARCÍA-ORTIZ.

ASESOR CLÍNICO: DRA. YURITZI SANTILLÁN HERNÁNDEZ.

CIUDAD DE MÉXICO

2015 – 2018



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2018



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.

Autorización de Tesis

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís
Encargada de la Subdirección de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE

Dra. Yuritzi Santillán Hernández
Profesor titular y Jefe de Servicio
Genética Médica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE

Dra. Liliana García Ortiz
Asesor de tesis
Médico Genetista adscrita a la División de Medicina Genómica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE

Dr. Agustín Esteban Rodas Serrano
Tesista
Servicio de Genética Médica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE

AGRADECIMIENTOS:

- *En primer lugar a Dios, por su bendición y poner todos sus planes perfectos y permitirme ser un instrumento de su voluntad.*
- *A mi madre, Judith: por darme la vida, por darme el apoyo incondicional en todo momento con mucha temple y determinación; gracias a ella he llegado a ser quien soy como persona y profesional con integridad moral.*
- *A mi hermano José, por ser quien desde niño, jamás dejó de confiar en mis capacidades, y me impulsó adelante.*
- *A Teodoro, quien con su paciencia, cariño, respeto y caballerosidad me ha hecho sentir que siempre tuve un padre.*
- *A mi hermana Paola, quien con su inocencia y ternura, me dió fortaleza para esforzarme día con día.*
- *A mi abuelo Enrique, quien lastimosamente partió en mi ausencia, llevo impregnado su último abrazo físico, y sus consejos de ser un hombre de bien y para el bien común; sé que desde el cielo me ha cuidado y me seguirá cuidando.*
- *A mi padre: José, en donde sea que se encuentre, por ser quien impulsó mi vocación de médico; he sentido más de una vez su presencia en este difícil camino de la vida y el posgrado; sé que estaría muy orgulloso de éste logro en mi vida.*
- *A resto de mi familia, y mis amistades más cercanas; porque sin ellos y sus palabras de aliento no estaría aquí.*
- *A mis maestras de la especialidad, Dras. Yuritz, Carmen y Liliana; a todos los profesionales implicados en la formación de Genetistas, por todas sus enseñanzas brindadas, por el aprecio que he recibido, que siempre fue, es y será recíproco.*
- *A mis compañeros de la especialidad, por demostrarme que nada es imposible frente a las adversidades que nos presenta la vida, por ver en ellos ese sacrificio y sana competencia para ser cada día mejores, en lo personal y profesional.*
- *A todos a quienes he tenido el agrado y fortuna de conocer en esta etapa de mi vida, en este gran país; por hacerme sentir como en casa; que vieron en mí un amigo, me brindaron una sonrisa, un abrazo, y un sentimiento de afecto.*
- *A gobierno de mi país, Ecuador, específicamente a la Secretaría de educación superior, ciencia y tecnología (SE N E S C Y D), por la beca completa otorgada, para mi permanencia en los estudios de posgrado en México.*

ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DE TESIS.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	7
OBJETIVOS.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
RESULTADOS.....	8
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	28
ANEXOS.....	30

Resumen

ANTECEDENTES: El Síndrome de Marfán (SMF) es una enfermedad sistémica, pleiotrópica del tejido conectivo, se caracteriza por manifestaciones musculoesqueléticas (sobrecrecimiento), oftalmológicas (ectopia o luxación del cristalino) y cardiovasculares (aneurisma/disección de la aorta o insuficiencia valvular mitral o aórtica). El pronóstico de estos pacientes es reservado debido a las complicaciones cardiovasculares que reducen su expectativa de vida en un 30% a 40%, principalmente por insuficiencia cardíaca, disección y/o ruptura aórtica, infarto agudo al miocardio, arritmias ventriculares y endocarditis.

La etiología del síndrome de Marfán es debida a mutaciones en el gen de la fibrilina-1 (*FBN1*), a la fecha más de 1329 mutaciones en este gen han sido publicadas, pero solamente unas pocas son mutaciones recurrentes.

Asimismo en estudios de expresión génica han encontrado relación etiológica con otros genes como son elastina (*ELN*), colágena tipo 1 (*COL1A*) y del receptor de vitamina D (*VDR*). Lo que indica la existencia de heterogeneidad genética en este síndrome.

JUSTIFICACION: Aunque se sabe que el SMF es producido por mutaciones en el gen de la fibrilina-1, no se conocen los mecanismos precisos por el cual existe una expresión variable del fenotipo. El avance de la ciencia genómica a nivel mundial, ha permitido el descubrimiento de nuevos paradigmas, permitiendo un nuevo nivel de integración de los datos ya conocidos en biología y medicina. Para el síndrome de Marfán (SMF) estos nuevos paradigmas han permitido conocer que en modelos murinos existen algunos genes (*ELN*, *VDR*, *TGF- β* , etc.) que se encuentran desregulados negativa y positivamente al existir una deficiencia de fibrilina-1, ocasionada por diferente tipo de mutaciones en el gen; produciendo incremento de la actividad del factor de crecimiento transformante beta (*TGF- β*) y que dicho aumento está relacionado directamente con algunas de las manifestaciones más dramáticas del SMF, en especial las relacionadas con la debilidad de la pared de la aorta y la aparición del aneurisma disecante.

OBJETIVO: Realizar una descripción de las características clínicas, los hallazgos de laboratorio y gabinete de los pacientes con SMF con la finalidad de investigar si existe expresión variable del fenotipo y aportar información básica para el conocimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad, así como los esquemas terapéuticos empleados.

METODOLOGIA: Se realizó un estudio de serie de casos y se incluyeron los expedientes de pacientes prevalentes con diagnóstico de síndrome de Marfán que cumplieron con los criterios de Ghent y que hayan acudido a la consulta de Genética Médica de este centro Médico, entre los años 2010 a 2016. Se recabó de cada expediente los datos clínicos, de laboratorio y gabinete.

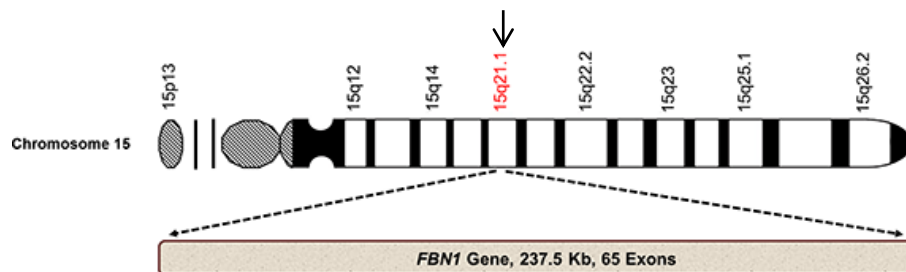
RESULTADOS: Se describen las características clínicas en orden de frecuencia, además de hallazgos de laboratorio así como aumento de fosfatasa alcalina más allá de sus límites normales de acuerdo a la edad de los pacientes con SMF, el tipo de herencia prevalente y tratamiento prescrito de acuerdo a las complicaciones.

Introducción

El Síndrome de Marfán (SMF) fue descrito por primera vez en 1896 por un médico francés llamado Antoine-Bernard Marfán, se caracteriza por tener manifestaciones musculoesqueléticas (sobrecrecimiento), oftalmológicas (ectopia o luxación del cristalino) y cardiovasculares (aneurisma/disección de la aorta o insuficiencia valvular mitral o aórtica) siendo estas últimas, la principal causa de muerte en estos pacientes. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante, por lo que ambos géneros pueden estar afectados por igual, con una prevalencia de 1 en 5-10,000 habitantes. (1-4).

La etiología del síndrome es debida a mutaciones en el gen de la fibrilina-1 (*FBN1*) localizado en el cromosoma 15q21.1, contiene 65 exones y codifica una proteína de 350 KD, que tiene una expresión constitutiva en la túnica media aórtica, zónulas ciliares, periostio y piel (4). Figura 1.

Figura 1. Localización cromosómica de *FBN1*
 Disponible en: <https://prescottgenomics.wikispaces.com>



A la fecha más de 1329 mutaciones en este gen han sido publicadas, pero solamente unas pocas son mutaciones recurrentes. Un ejemplo de esto son las mutaciones de sentido erróneo (missense) que sustituyen o crean una cisteína en el dominio EGF de unión a calcio. Las otras mutaciones pueden ser de cambio en el marco de lectura (frameshift), en sitios de splicing (splice-site), sin sentido (nonsense), deleciones o inserciones (5). Cerca del 20%-80% de los pacientes con SMF tendrán una mutación en el gen *FBN1*, lo cual dependerá de la selección clínica de los pacientes y del método de estudio (2). Por ejemplo, la forma neonatal del SMF está asociada con mutaciones en el gen *FBN1* en los exones 24-32 y la correlación fenotipo-genotipo es insuficiente; mientras que la mayoría de pacientes con SMF clásico presentan sustitución del aminoácido cisteína en los exones 26 – 32. Otras mutaciones del tipo de sentido erróneo que afectan el sitio de unión al dominio parecido a EGF de unión a calcio (cbEGF) están asociadas a la expresividad variable del fenotipo y probablemente también están afectando dominios de Fibrilina 1 (2).

También se han descrito casos con SMF con mutaciones heterocigotas en los genes que codifican en receptor beta I y II del factor de crecimiento transformante (*TGFBR1* y *TGFBR2*, respectivamente).

Asimismo en estudios de expresión génica se ha encontrado relación etiológica con otros genes como elastina (*ELN*), colágena tipo 1 (*COL1A*) y del receptor de vitamina D (*VDR*), lo que indica la existencia de heterogeneidad genética en este síndrome.

Aproximadamente el 25% de los casos con SMF son casos esporádicos debido a mutaciones de novo (2, 5), que se favorecen por efecto de edad paterna avanzada (6).

Sin embargo a pesar del descubrimiento de las mutaciones, el diagnóstico de SMF es problemático debido a la extrema variabilidad fenotípica tanto inter como intrafamiliar, ausencia de características patognomónicas y alteraciones fenotípicas comunes con otras enfermedades hereditarias del tejido conectivo (4).

Las mutaciones en *FBN1* se encuentran en más del 66 – 91% de pacientes con SMF con criterios diagnósticos establecidos (12); es por eso que el diagnóstico clínico sigue siendo el más importante. Y aún, más de una característica clínica es dependiente de la edad (ectopia lentis, dilatación aórtica, ectasia dural, protrusión acetabular), así es que niños y adolescentes pueden no cumplir con todos los criterios clínicos, pero se consideran SMF potenciales; por lo que la evaluación debe ser periódica. (10)

Debido a lo anterior se han desarrollado criterios diagnósticos, donde el más reciente y aceptado es el sistema de Ghent, el cual contempla 4 criterios clínicos y uno genético (Anexo 1, 2).

Muchas características de SMF se encuentran de manera aislada o pueden ser parte de otros síndromes genéticos, además en SMF se reporta que el 25% son mutaciones “de novo”, y el 75% son heredados; esto puede explicarse por la variabilidad fenotípica; muchas veces no se evalúa de manera adecuada a los padres y a familiares de primer grado de los pacientes. (10)

El pronóstico de los pacientes es reservado debido a las complicaciones cardiovasculares que reducen su expectativa de vida en un 30% a 40%, principalmente por insuficiencia cardíaca, disección y/o ruptura aórtica, infarto agudo al miocardio, arritmias ventriculares y endocarditis, El tratamiento profiláctico médico y quirúrgico es para proteger la aorta (12). Por lo que estos pacientes deberán ser manejados por un grupo multidisciplinario de médicos que incluyen: genetistas, cardiólogos, ortopedistas, oftalmólogos, cirujanos, entre otros (4).

En el SMF se ha descrito una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y de masa muscular que disminuye gradualmente con la edad, (de niños a adultos), además de niveles séricos de Vitamina D disminuidos, relacionados directamente con la disminución de la DMO; además un biomarcador que se ha encontrado elevado en SMF es la fosfatasa alcalina. (26)

Justificación

Aunque se sabe que el SMF es producido por mutaciones en el gen de la fibrilina-1, no se conocen los mecanismos precisos por el cual existe una expresión variable del fenotipo. Debido a lo anterior es importante realizar la evaluación del fenotipo variable a pacientes con SMF que acuden al ISSSTE, ya que existen varias enfermedades que podrían confundirse con el padecimiento, entre las que se encuentran homocistinuria, síndrome de Loews-Dietz, enfermedad de aneurismas aórticos familiar, síndrome de Klinefelter, síndrome de Ehlers-Danlos, etc. (3,10,14)

Actualmente no se conoce si en nuestra institución los pacientes con SMF reciben tratamientos adecuados para sus padecimientos cardiacos, ya que tradicionalmente la terapia había incluido el uso de propanolol y otros agentes bloqueadores beta-adrenérgicos con el objetivo de disminuir la presión arterial y prevenir de esta manera la dilatación aórtica. Por lo que una adecuada revisión de expedientes y realización de historias clínicas podrían ayudar a mejorar la intervención médica que reciben los pacientes y mejorar su sintomatología para mantenerse estables lo que tendrá efectos en la economía del paciente y la institución.

Por lo que la intención general de esta investigación será realizar la correlación fenotípica de pacientes con SMF y contribuir al entendimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad, a la formación de recursos humanos e impulsar una adecuada implementación de tratamientos específicos y efectivos para la enfermedad.

Objetivo General

Realizar una descripción de las características clínicas, los hallazgos de laboratorio y gabinete de los pacientes con SMF con la finalidad de investigar si existe expresión variable del fenotipo y aportar información básica para el conocimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad.

Objetivos específicos

Describir las características fenotípicas de los pacientes con SMF.

Describir los estudios de laboratorio y gabinete de los pacientes con SMF.

Realizar una correlación clínica y paraclínica

Evaluar si los pacientes reciben tratamiento con bloqueadores del receptor de angiotensina tipo II.

Contribuir con el conocimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad.

Material y Métodos

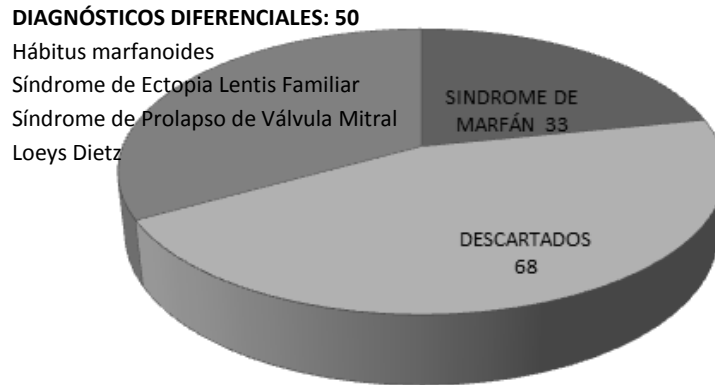
Se realizó un estudio de serie de casos y se incluyen los expedientes de pacientes prevalentes con diagnóstico de síndrome de Marfán que cumplan con los criterios de Ghent y que hayan acudido a la consulta de Genética Médica entre los años 2010 a 2016. Se recabaron de cada expediente los datos clínicos, de laboratorio y gabinete.

Resultados.

En la recolección de datos, se accedieron a un total de 151 expedientes que llegaron al Centro Médico 20 de Noviembre, al servicio de Genética Médica con probable diagnóstico de Síndrome de Marfán, en el período de 2010 a 2016; se revisaron las historias clínicas de nuestro servicio, pero también la de los servicios de Cardiología y Oftalmología, con la finalidad de recabar datos importantes para los criterios diagnósticos del Síndrome, se descartaron 68 expedientes en primera instancia, ya que no cumplieron con los criterios clínicos para Síndrome de Marfán ni diagnósticos diferenciales, se incluyeron los 83 expedientes de los pacientes con diagnóstico de SMF, y diferenciales como: hábitus marfanoides, síndrome de ectopia lentis familiar,

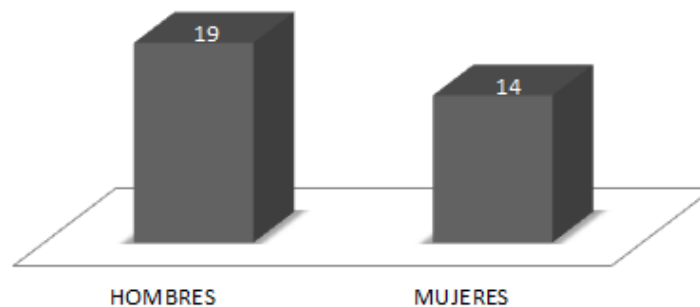
síndrome de prolapso de válvula mitral, Loeys Dietz, etc; finalmente se incluyeron 33 expedientes que tenían diagnóstico clínico de Síndrome de Marfán únicamente. (Figura 2).

Figura 2. Expedientes revisados periodo 2010 - 2016, Servicio Genética Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.



De los 33 pacientes, hubo un predominio del género masculino sobre femenino (1,3 : 1), (Figura 3).

Figura 3. Pacientes con Síndrome de Marfán según Género, Servicio Genética Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.



La edad promedio fue de 15.5 años de edad, la mayoría en el momento de la primera consulta, su escolaridad fue primaria o secundaria, y ya que éste es el único servicio de Genética a nivel de ISSSTE, en todo el país, los pacientes procedentes son de toda la república mexicana, pero con predominio de lugares más cercanos a la capital (Ciudad de México). (Tabla 1)

Tabla 1. Datos generales de los pacientes con Síndrome de Marfán

PARÁMETRO		Número	Porcentaje (%)
Total de Pacientes		33	100%
Género	Femenino	14	42.4
	Masculino	19	57.6
Edad (años)	Promedio	15.5	-
	Mínimo	5	-
	Máximo	60	-
Escolaridad	Primaria	9	27.3
	Secundaria	10	30.3
	Preparatoria	3	9.1
	Licenciatura	2	6.1
	Maestría	1	3.0
	Sin datos	8	24.2
Procedencia	Ciudad de México	9	27.3
	Estado de México	5	15.1
	Veracruz	3	9.1
	Puebla, Michoacán	4	12.1
	Tamaulipas, Oaxaca, Baja California (BC), Guanajuato, Zacatecas	5	15.1
	Sin datos	7	21.2

Número absoluto: Puebla 2, Michoacán 2, Tamaulipas 1, BC: 1, Guanajuato: 1, Zacatecas: 1

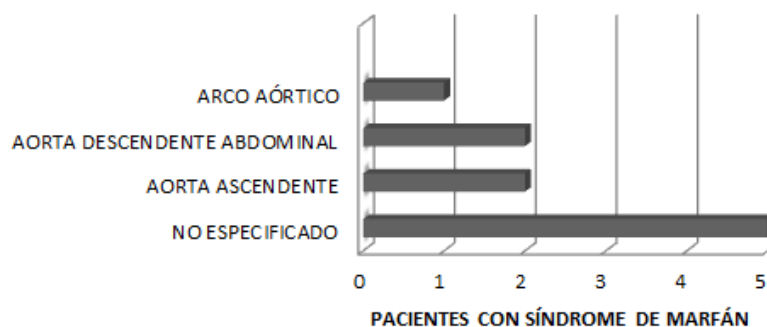
Debido a que el SMF se ha asociado a edad paterna avanzada, sobre todo en casos esporádicos o “de novo”, se recabó la edad paterna al momento de nacimiento de los que tenían disponible la información, de 10/33 pacientes (30.3%); la edad media del padre fue 33.8 años, muy cercana a la edad paterna avanzada. También se recabó la edad materna de 11/33 pacientes resultando una edad media de 26.6 años.

Se registró solamente 1/33 (3%) de endogamia, y en ninguno se reportó consanguinidad. De acuerdo a los antecedentes familiares y genealogía revisadas de cada paciente, se encontró un fenotipo similar, sin llegar a cumplir criterios para SMF en familiares de primer grado en 16/33 (48%); diagnóstico clínico de SMF en familiares de primer grado en 9/33 (27.2%), y en familiares de segundo grado solamente de un paciente (3%). No se registró ningún antecedente familiar en 5/33 (15.1%), los cuales podrían corresponder a los casos “de novo”. Entre otros antecedentes familiares de importancia, en familiares de primer grado se describen desprendimiento de retina no traumático; sin luxación de cristalino, hipertensión arterial, eventos vasculares cerebrales; y en familiares de segundo grado Leucemia y Parkinson.

Como es conocido, el SMF es pleiotrópico, y al analizar los antecedentes patológicos personales de cada paciente encontramos que a nivel oftalmológico la luxación o subluxación de cristalino requirió colocación de Lente Intraocular en 6/33 pacientes (18%), de los cuales 4 (66.6%) de cristalino izquierdo, y 2 (33.3%) en cristalino derecho; además se describe un paciente con degeneración retiniana de Lattice (3%), uno con Glaucoma (3%) y otro con desprendimiento no traumático de retina (3%). A nivel cardiovascular, que es la principal causa de morbimortalidad en SMF se describieron manifestaciones clínicas muy heterogéneas desde cardiopatías congénitas: un paciente (3%) con Comunicación Interventricular, y uno (3%) con Comunicación Interauricular, hasta trastornos del ritmo cardíaco: bloqueo de rama derecha de Has de His en dos pacientes (6%), extrasístoles supraventriculares en un paciente (3%); en cuanto a complicaciones derivadas de la Fibrilina 1, se encontró: Disección de aorta en un paciente (3%), recambio valvular en 3 pacientes (9%), de los cuales dos fueron de válvula aorta y uno de la mitral; Aneurisma de aorta de diferente localización en 10 pacientes (30.3%), Insuficiencia aórtica severa en un paciente (3%), reemplazo completo de aorta ascendente en un paciente (3%).

Recogimos datos de 10 pacientes con aneurisma aórtico a cualquier nivel (30.3%), de 5 no encontramos localización específica (50%), dos de localización en aorta ascendente (20%), dos de localización en aorta descendente abdominal (20%), y uno de localización a nivel de arco aórtico (10%). (Figura 4).

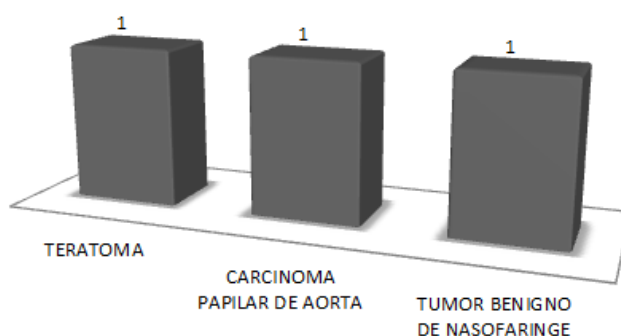
Figura 4. Localización de Aneurisma Aórtico en pacientes con SMF, Servicio Genética Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.



A nivel psicológico/psiquiátrico encontramos: trastorno depresivo moderado en dos pacientes (6%), trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en un paciente (3%), y trastorno adaptativo en un paciente (3%).

A nivel gastrointestinal un paciente con constipación crónica (3%), y un paciente con antecedente de una colecistectomía y apendicectomía (3%). Se describe síndrome metabólico en dos pacientes (6%); y uno con neumotórax espontáneo recurrente (3%). También encontramos algunas neoplasias en tres pacientes, un teratoma, (3%), un carcinoma papilar de aorta (3%) y un tumor benigno de nasofaringe (3%). (Figura 5). Nueve pacientes no presentaron antecedentes personales de importancia (27.2%).

Figura 5. Tumores en pacientes con SMF, Servicio Genética Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.



En cuanto a medidas antropométricas se tomaron datos como peso, talla, perímetro cefálico (PC), brazada (relación brazada talla), segmento superior (SS) e inferior (SI) y relación SS/SI. El peso promedio de 27 pacientes (82%) fue de 48.28 Kilogramos, la talla promedio de 28 pacientes (85%) fue de 161 centímetros; el perímetro cefálico promedio de 12 pacientes (36%) fue de 52.83 centímetros.

La brazada (B) promedio de 17 pacientes (51.5%) fue de 160 centímetros. La relación brazada/talla (B/T) promedio fue de 1.01.

El SS promedio de 12 pacientes (36%) fue de 75.58 centímetros. El SI promedio de 12 pacientes (36%) fue de 86 centímetros. La relación SS/SI promedio de ellos fue de 0.87.

De las manifestaciones oftalmológicas la más frecuentemente reportada es la Ectopia Lentis (luxación o subluxación de cristalino), encontramos 17 pacientes sin alteraciones (51.5%) y 16 pacientes (48.5%) con la alteración, de los cuales 7 pacientes (43.8%) presentaron subluxación bilateral, 3 pacientes (18.8%) presentaron subluxación derecha, 3 pacientes presentaron subluxación pero no se especificó la localización exacta (18.8%), 2 pacientes (12.5%) presentaron subluxación izquierda, uno de ellos además presentó coloboma inferior bilateral; 1 paciente (6.25%) presentó luxación completa derecha. (Tabla 2)

Tabla 2. Localización ocular de Ectopia Lentis, en los pacientes con SMF.

ECTOPIA LENTIS LOCALIZACIÓN OCULAR	PACIENTES	TOTAL (%)
BILATERAL	7	43.8
DERECHA	3	18.8
NO ESPECIFICADA	3	18.8
IZQUIERDA	2	12.5
TOTAL	16	100

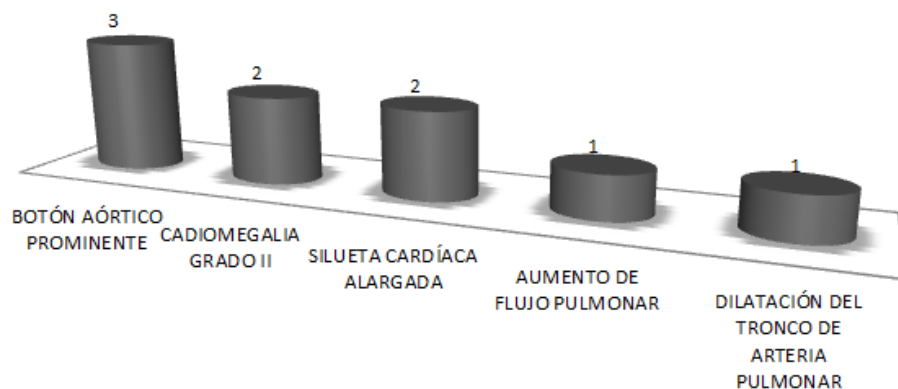
Las hernias, descritas tanto a nivel de pared abdominopélvica como de columna vertebral; encontramos que 29 pacientes (87.9%) no presentaron ningún tipo de hernia, 4 (12.1%) que si la presentaron; 2 pacientes (50%) presentaron hernia inguinal, de los cuales uno de ellos también presentó hernia umbilical (25%), un paciente con hernia incisional (25%), y otro con hernia discal a nivel lumbar (25%).

El Score de Beighton es una escala clínica que se usa para valorar Hiperlaxitud articular, una causa de consulta común en SMF; son 9/9 puntos valorables, de los cuales, al tener igual o más de 4/9 el criterio es positivo, se recolectó información de 13 pacientes con SMF (39.4%), 9 de ellos presentaron hiperlaxitud articular (27.3%); encontrándose una media de 5/9,

De los estudios de gabinete que se evaluaron en los pacientes con SMF, se contó con Radiografías de: tórax, columna, pelvis, resonancia Magnética nuclear, electrocardiograma, ecocardiograma y exámenes de laboratorio en general.

De las radiografías de tórax, en 5 pacientes no se encontraron datos (15.1%), 17 pacientes no tuvieron alteraciones (51.5%), en 11 pacientes se encontró alguna alteración (33.3%); de los cuales se pudo visualizar en 3 pacientes (27.3%) el botón aórtico prominente, en dos (18.2%) cardiomegalia grado II; en 2 (18.2%) la silueta cardíaca alargada, en un paciente (9%) aumento del flujo pulmonar, y otro (9%) dilatación del tronco de la arteria pulmonar. (Figura 6)

Figura 6. Hallazgos radiográficos de tórax en pacientes con SMF, Servicio Genética Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.



En estas radiografías, no se recolectó información adicional de 12 pacientes (36.4%); pero también de 21 pacientes se pudo medir el Índice Cardio Torácico (63.6%), de los cuales 14 pacientes tenían un resultado reportado "normal" pero sin número de medida (66.7%), 5 pacientes con ICT < 0.5 (23.8%) y dos pacientes con ICT de 0.56 (9.5%); la media del ICT de los datos obtenidos fue 0.47.

Las radiografías de pelvis, a pesar que son importantes para el score sistémico, no se solicitaron por los especialistas en 25 pacientes (75.8%), de los 8 pacientes restantes (24.2%), en 4 (50%) se reportaron normales y en otros 4 se reportó lo siguiente: 2 con protrusión acetabular (25%), uno con acetábulo plano (12.5%), y otro con disminución de la concavidad del acetábulo (12.5%). (Figura 7)

Figura 7. Protrusión acetabular bilateral en un paciente con SMF, Servicio Genética Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

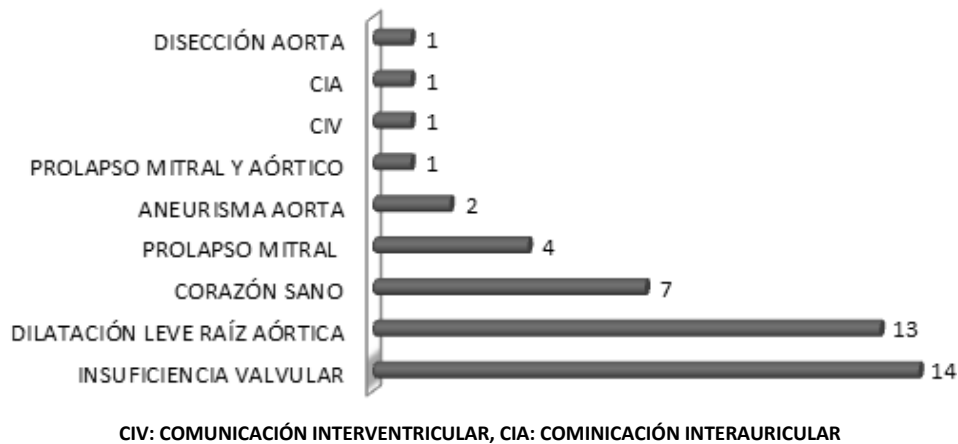


Un estudio más sensible y específico como la resonancia magnética nuclear (RMN) también es solicitado en pacientes con SMF, tanto a nivel de columna lumbosacra para descartar ectasia dural o a nivel cardiovascular para los casos en los que el ecocardiograma es dudoso.

A nivel de columna lumbar no se solicitó RMN a 22 pacientes (66.7%), a 11 pacientes (33.3%) si se les realizó el estudio; de los cuales en 5 de ellos (45.5%) se reportó sin ectasia o sin ninguna otra alteración; 4 (36.4%) con ectasia dural, 3 de ellos fue a nivel lumbar, y uno lumbosacra; en un paciente (9%) se detectó hernia discal, y en otro (9%) sinovitis.

El ecocardiograma (ECOC) es una herramienta de vital importancia en el diagnóstico de SMF, incluso el score z que se mide por éste método y es un criterio mayor; no se realizó en 6 pacientes (18.2%), se realizó en 27 (81.8%) en donde se observó corazón sano en 7 pacientes (26%), en los 20 pacientes restantes se encontró un ecocardiograma alterado (74%), algunos con más de una alteración, de los cuales la que predominó fue la insuficiencia valvular que se reportó en 14 pacientes (70%), [de ellas, 6 tenían insuficiencia aórtica (42.9%), 6 mitral (42.9%), 1 pulmonar (7.1%) y 1 tricuspídea (7.1%)]. En 13 pacientes observaron la dilatación leve de raíz aórtica (65%), le sigue el prolapso mitral en 4 pacientes (20%), aorta aneurismática en 2 (10%), prolapso mitral y aórtico combinado en un paciente (5%), así como un paciente con CIV (5%), y otro con CIA (5%), una de las complicaciones de peor pronóstico y menos esperadas; la disección aórtica se presentó en un paciente (5%). (Figura 8).

Figura 8. Hallazgos ecocardiográficos transtorácicos en pacientes con SMF, Servicio Genética Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.



En los casos dudosos, o cuando el ecocardiograma no provee la imagen esperada, se recurre a la RMN cardíaca; en esta revisión, 5 pacientes se la realizaron (15.2%) de los cuales 3 se reportaron normales (60%), una reportó insuficiencia aórtica leve (20%) y otra prolapso mitral (20%).

La mejor manera de evaluar la dilatación de la aorta es gracias al score z, (medida que es más confiable a nivel de la raíz; de los senos de Valsalva específicamente), por lo que se recolectaron datos del mismo; cabe recalcar que en algunos pacientes no se contó con el dato preciso, pero características como peso, talla, edad, centímetros de dilatación de aorta a nivel de senos de Valsalva se ingresaron en la página web “Z-score calculation” disponible en <https://www.marfan.org/dx/zscore>, para obtener un puntaje estimado del score Z. No se pudo recolectar datos de 9 pacientes (27.3%), mientras que 24 pacientes si tuvieron datos del ECOC (72.7%), el valor z mínimo fue de - 3.11 y el valor máximo: 6.7; el valor promedio de z score fue 2.82. El Z score > 2 (dilatación de aorta) fue reportado en 14 pacientes (58.3%).

En cuanto a los laboratorios, cabe recalcar que a la mayoría de los pacientes 19/33 (57.8%) no se les solicitaron, o no se encontraron datos en sus expedientes; sólo 14 (42.2%) tenían estudios y se encontró que 9 de ellos tenían Biometría hemática, química sanguínea y tiempos de coagulación normales (64.3%). Se encontró aumento de los tiempos de coagulación en 3 pacientes (21.4%), pero dos de ellos tenían antecedente de cirugía valvular, por lo que recibían Acenocumarol. Además 2 pacientes (14.3%) presentaron hipertrigliceridemia, ambos tienen diagnóstico de síndrome metabólico; 2 pacientes (14.3%) de 6 y 8 años tuvieron valores de fosfatasa alcalina de 198 u/L y 239 u/L respectivamente, ambos valores sobre la media para su edad; y un paciente (7.1%) presentó examen general de orina con hematuria microscópica, sin antecedente de importancia reportado.

Se aplicó el score sistémico; a todos los pacientes, el resultado menor fue cero, el mayor 14, con una media de 7 puntos. (Tabla 3)

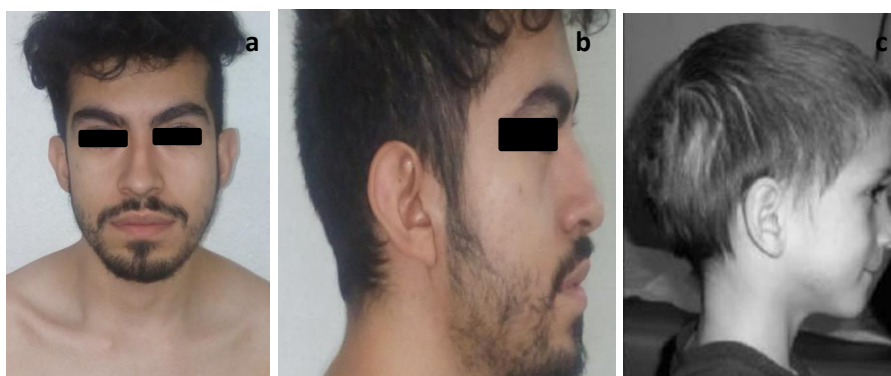
Tabla 3. Score sistémico aplicado en pacientes con SMF, Servicio Genética Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

SIGNO	PACIENTES 33	100 %
3 características craneofaciales (Dolicocefalia, fisuras dirigidas hacia abajo, enoftalmia, hipoplasia malar, retrognatia)	21	63.6%
Miopía > 3 dioptrías	12	36.4%
Signo de la muñeca y pulgar	15	45.5%
Signo de la muñeca ó pulgar	6	18.2%
Limitación para extensión del codo	3	9%
Pectus carinatum	8	24.2%
Pectus excavatum o asimetría de tórax	16	48.5%
Neumotórax	1	3%
Prolapso válvula mitral	6	18.2%
Segmento superior reducido/inferior (<0.85); ó brazada aumentada/talla (>1.05)	5/5	15.2%/15.2%
Escoliosis toracolumbar, cifosis	22	66.7%
Estrías en piel	5	15.2%
Ectasia Dural	4	12.1%
Protrusión acetabular	2	6%
Retropié	15	45.5%
Pie plano	17	51.5%

Las características craneofaciales se buscaron en todos los pacientes; no se encontró ninguna característica en 12 pacientes (36.4%), se encontró de una a cinco características en 21 pacientes (63.6%); de los cuales en orden de frecuencia predominó: 16 pacientes con hipoplasia malar (76.2%), 15 con fisuras palpebrales hacia abajo (71.4%), 13 con dolicocefalia (62%), 7 con retrognatia (33.3%), y 6 con enoftalmia (28.6%).

Cabe recalcar que para obtener el puntaje con esta característica clínica se deben cumplir con tres de las cinco; los que si obtuvieron el puntaje fueron 13 pacientes (39.4%). (Figura 9)

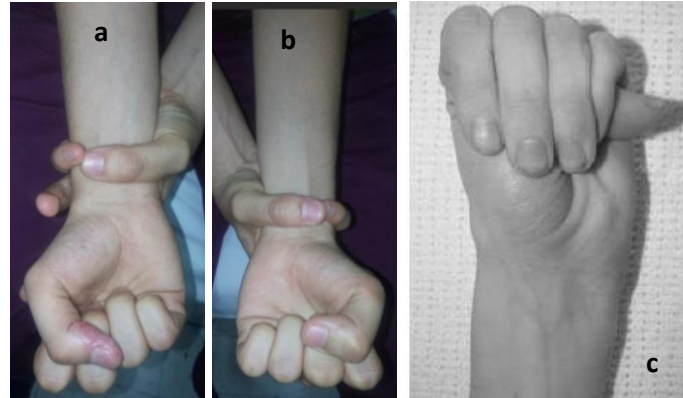
Figura 9. Fenotipo craneofacial en pacientes con SMF.



a y b) Paciente con SMF de la consulta de Genética Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, nótese la hipoplasia malar bilateral y enoftalmia. c) Niño con dolicocefalia y SMF, tomado de (10)

Se valoraron los signos de pulgar (Steinberg) y/o muñeca (Walker-Murdock), los que no tuvieron ninguno de los dos signos fueron 12 pacientes (36.4%); los que si presentaron el/los signos fueron 21 pacientes (63.6%), de los cuales se encontró que 15 pacientes tuvieron ambos (pulgar y muñeca 71.4%); y 6 (28.6%) tuvieron uno de los dos signos: 3 con signo del pulgar (14.3%), y 3 con signo de la muñeca (14.3%). (Figura 10)

Figura 10. Signo de Walker-Murdock y Steinberg en pacientes con SMF,

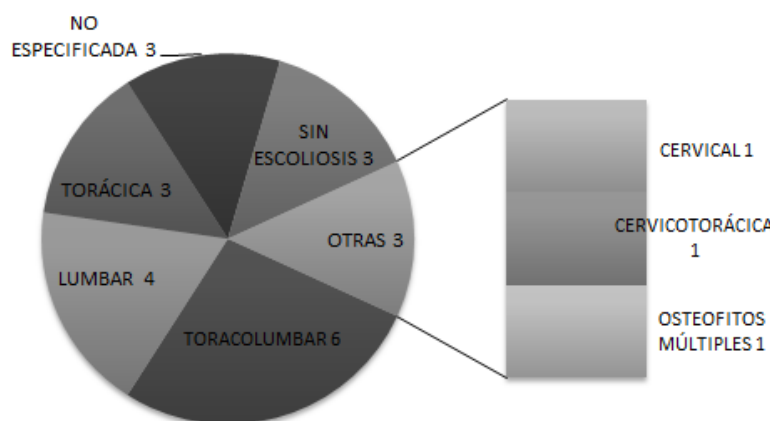


a y b) Paciente con SMF de la consulta de Genética Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. Signo de la muñeca (Walker Murdock) bilateral; c) Signo del pulgar (Steinberg), tomado de (12).

El 91% de pacientes no tuvieron limitación para la extensión del codo, el 75.8% tampoco pectus carinatum. No se encontró ni asimetría de tórax ni pectus excavatum en 17 pacientes (51.5%), lo que encontramos fue uno de los dos: asimetría de tórax ó pectus excavatum en 16 (48.5%), de los cuales el pectus excavatum fue más prevalente en 7 pacientes (43.8%), luego la presencia de ambas características en 6 pacientes (37.5%), y solamente asimetría de tórax en 3 pacientes (18.6%).

Las radiografías de columna vertebral generalmente son para valorar escoliosis, no se recolectaron datos de 11 pacientes ya que no se les realizó el estudio (33.3%), de los restantes 22 pacientes (66.7%) la escoliosis más prevalente fue la toracolumbar que se reportó en 6 pacientes (27,3%), de las cuales en tres no se especificó hacia donde se desviaba la columna, en un paciente fue levoconvexa, en un paciente fue dextroconvexa y en otro fue dextroconvexa torácica además de levoconvexa lumbar (en forma de S); en 4 pacientes (18.2%) escoliosis lumbar, en 3 pacientes (13.6%) escoliosis torácica, en 3 pacientes (13.6%) escoliosis de localización no especificada, y 3 pacientes (13.6%) sin escoliosis, uno con escoliosis cervical (4.5%), uno con escoliosis cervicotorácica (4.5%), y un último con osteofitos múltiples (4.5%). No se reportó ninguna cifosis. (Figura 11)

Figura 11. Hallazgos de Radiografía de columna y localización de escoliosis, en pacientes con SMF, Servicio Genética Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.



Para evaluar la dolicoestenomelia; se utilizan las relaciones SS/SI, y B/T. De los 12 pacientes (36.4%) que se obtuvo la relación SS/SI, los que no obtuvieron puntaje del score (relación > 0.85) fueron 7 pacientes (58,3%); los que sí lo obtuvieron (relación < 0.85) fueron 5 (41.7%) pacientes.

De los 17 pacientes (51.2%) que se contó con datos de brazada (B) y talla (T), se realizó su relación B/T: los que no obtuvieron puntaje del score (relación < 1.05) fueron 12 pacientes (70.6%), y los que sí lo obtuvieron (relación > 1.05) fueron 5 (29.4%) pacientes.

Del fenotipo corporal, específicamente de miembros inferiores, y de los pies, son dos datos los importantes; el retropié que se encontró en 15 pacientes (45.5%) y el pie plano que se encontró en 17 pacientes (51.5%). (Figura 12).

Figura 12. Vista anterior y posterior de retropié en pacientes con SMF.



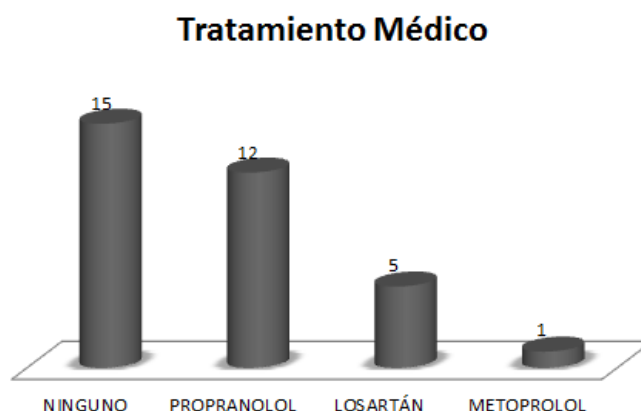
a) Paciente con SMF de la consulta de Genética Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. Vista posterior de retropié de predominio izquierdo; b) Vista anterior de retropié bilateral, tomado de (12).

De las características del score menos prevalentes está el prolapso mitral que se encontró en 6 pacientes (18.2%), las estrías en la piel en 5 pacientes (15.2%), solamente 4 pacientes se reportaron RMN con ectasia dural (12.1%), en 3 de ellos fue lumbar, y uno lumbosacra; la protrusión acetabular en 2 pacientes (6%) y el neumotórax espontáneo, solo se encontró en un paciente (3%).

Con respecto a la herencia en SMF, los casos esporádicos fueron los menos prevalentes: 8 pacientes (24.3%); y los casos en donde existe un familiar de primer grado afectado corresponde a 25 pacientes (75.7%).

Son 15 pacientes los que no estuvieron bajo ningún esquema de tratamiento médico cardiovascular (45.5%), los que sí tuvieron tratamiento: 18 (54.5%); de ellos; 12 pacientes toman Propranolol (66.7%), y la minoría; 5 pacientes (27.8%) toman Losartán, y un paciente (5.5%) toma Metoprolol únicamente. (Figura 13).

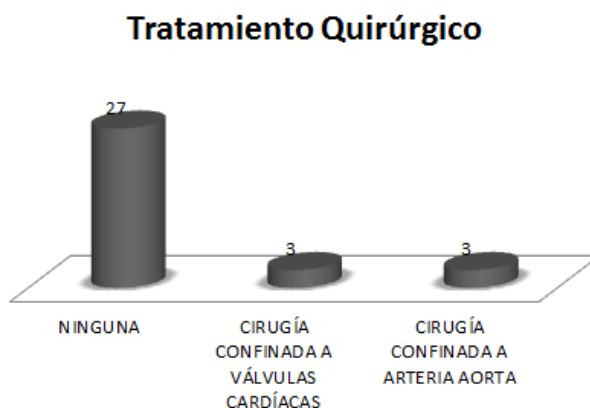
Figura 13. Tratamiento cardiovascular en pacientes con SMF, Servicio Genética Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.



De tratamientos coadyuvantes, dos pacientes que recibían Propranolol también tomaron Metoprolol, y un paciente que recibía Losartán también tomó Metoprolol.

Cuando el tratamiento médico cardiovascular no fue suficiente, la posibilidad del tratamiento quirúrgico cardiovascular es lo que sigue, tanto profiláctico como en el momento de una complicación coexistente; éste tratamiento se reportó en 6/33 pacientes (18%). 3 pacientes (50%) con alteraciones valvulares y 3 pacientes (50%) con alteraciones en la arteria aorta respectivamente. (Figura 14).

Figura 14. Tratamiento cardiovascular en pacientes con SMF, Servicio Genética Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.



En relación con otros tratamientos, 17 (51.5%) pacientes no ingirieron ningún otro medicamento y 16 (48.5%) si lo hicieron, entre los más prescritos estuvieron: Metoprolol en 4 pacientes (25%), Captopril, Furosemida, Espironolactona y Digoxina, cada uno en tres pacientes (18.8%), Acenocumarol, Sertralina, Fluoxetina e Hidroclorotiazida cada uno en dos pacientes (12.5%), Metformina, Metilfenidato, Clonazepam, Estradiol, Metoclopramida, Bezafibrato, Clopidogrel, Irbesartán, Valproato, Travoprost, Enalapril, Atorvastatina, cada uno en un paciente (6.25%).

Finalmente Realizamos la comparación de lo reportado en nuestro estudio vs lo encontrado con lo reportado en la literatura médica (11, 13). (Tabla 4).

Tabla 4. Hallazgos del Score sistémico, en pacientes con SMF, Servicio Genética Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE; y comparación con publicaciones previas.

SIGNO	Estudio actual	De Maio et al	Espínola-Zavaleta et al
3 características craneofaciales (Dolicocefalia, fisuras dirigidas hacia abajo, enoftalmia, hipoplasia malar, retrognatia)	63.6%	---	70%
Miopía > 3 dioptrías	36.4%	32%	46%
Signo de la muñeca y pulgar	45.5%	60.2%	76%
Signo de la muñeca ó pulgar	18.2%	4.1%	8%/5%
Limitación para extensión del codo	9%	15%	18%
Pectus carinatum	24.2%	39.7%	38%
Pectus excavatum o asimetría de tórax	48.5%	30.1%	9%
Neumotórax	3%	--	--
Prolapso válvula mitral	18.2%		61%
Segmento superior reducido/inferior (<0.85); ó brazada aumentada/talla (>1.05)	15.2%/15.2%	36.9%	57%/37%
Escoliosis toracolumbar, cifosis	66.7%	25.3%	60%
Estrías en piel	15.2%	--	69%
Ectasia Dural	12.1%	2%	59%
Protrusión acetabular	6%	28.4%	36%
Retropié	45.5%	21.2%	--
Pie plano	51.5%	33.5%	61%

Discusión:

En este estudio se describe y corrobora la variabilidad fenotípica del Síndrome de Marfán (SMF), mediante los resultados obtenidos a través de la exploración clínica, estudios de gabinete y laboratorio alterados de este padecimiento, que de manera general es muy heterogénea y también puede haber variabilidad paraclínica.

El fenotipo de SMF es muy característico clínicamente, sin embargo, debido a la expresión variable, no todos los pacientes presentan todas, ni la mayoría de las características clínicas, es por eso que se debe sospechar el diagnóstico ante hallazgos muy sutiles, por lo que se deberá solicitar valoración por los especialistas pertinentes.

Nuestro estudio evaluó todas las características clínicas y paraclínicas que se pueden encontrar en el SMF; encontramos características prevalentes y pleiotrópicas como son las manifestaciones cardiovasculares (principal causa de morbimortalidad), musculoesqueléticas y oftalmológicas. También describimos las de menor prevalencia como: limitación de extensión de codo, hernias y pectus carinatum.

Existen dos estudios publicados previamente de características similares al nuestro; uno es el estudio publicado por De Maio et al, en el Hospital Universitario de Tor Vergata en Roma, Italia; en el año 2016; que describe características clínicas y de gabinete de 146 pacientes con SMF, pero no las de laboratorio, por lo que se trata de un estudio con un enfoque mayormente ortopédico. (11). El otro estudio fue publicado en México por Espínola-Zavaleta et al, en el año 2010, del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de características similares, con mayor enfoque cardiovascular y musculoesquelético en 114 pacientes mestizos mexicanos con SMF, en donde remarcan diferencias clínicas entre niños y adultos, con peor pronóstico en estos últimos, quienes presentan mayormente dilatación aórtica, aneurisma, regurgitación y disección aórtica y ruptura de aneurismas; mientras que en niños mayormente prolapso mitral y tricuspídeo asintomático además de regurgitación de válvula mitral. (13)

Reportamos 33 pacientes, con un predominio de 1.3 varones por 1 mujer; edad media de 15.5 años en el momento del diagnóstico, esto debido a que nuestra consulta en el Servicio de Genética es mayormente pediátrica. La edad paterna promedio fue de 33.8 años muy cercana a la edad paterna avanzada descrita en SMF y edad materna promedio de 26.6 años. Se reportó solamente un caso de endogamia y ningún caso de consanguinidad. En nuestro estudio, al igual que lo reportado en la literatura médica, de acuerdo a la herencia en SMF, los casos esporádicos fueron los menos prevalentes: 24.3%; y los casos en donde existe un familiar de primer grado afectado corresponde al 75.7%. De Maio et al y Espínola-Zavaleta et al reportan el 61% de pacientes con familiar de primer grado afectado.

Reportamos características antropométricas de nuestra población de estudio: el peso promedio fue de 48.28 Kilogramos, talla 161 centímetros, perímetro cefálico 52.8 centímetros, brazada 160 centímetros (menor que la talla promedio), promedio de relación B/T: 1.01; SS: 75.5 centímetros, SI: 86 centímetros, promedio de relación SS/SI: 0.87; estas cinco últimas medidas indican que en promedio no existe dolicoestenomelia.

Ninguno de los dos estudios mencionados previamente describen las medidas antropométricas en sus pacientes con Síndrome de Marfán.

De las características clínicas oftalmológicas reportamos que mayormente se encuentra Ectopia Lentis (48.5%) predominantemente bilateral; cuando se elige tratamiento quirúrgico, el ojo afáquico en que más frecuentemente se coloca lente intraocular (LIO) es el izquierdo (66%), aunque desconocemos la causa. El desprendimiento de retina en nuestra muestra fue de 1%. Espínola-Zavaleta et al, reportan Ectopia Lentis en 69% de sus pacientes y desprendimiento de retina en 21%. Suponemos que la principal razón por la que existe esta diferencia es el tamaño de la muestra.

Las características clínicas en SMF son dependientes de la edad (11), se describen mayores manifestaciones cardiovasculares y oftalmológicas conforme avanza la misma, lo que explica las diferencias estadísticas entre nuestro estudio y lo reportado.

Espínola-Zavaleta et al., reportó clase funcional NYHA I en niños y NYHA 2 o superior en adultos con menor fracción de eyección de ventrículo izquierdo, el ECOC reportó dilatación de aorta con mayor predominio en adultos (31.2 mm) que en niños (21.5 mm), con dilatación a todos los niveles medidos, excepto en arco y anillo aórtico. Además se realizaron ECOC transesofágicos en 60% de pacientes.

La etiología del síndrome de Marfán es debida a mutaciones en varios genes que tienen expresión en varios aparatos y sistemas; de ahí se explica el pleiotropismo; como Fibrilina 1 (*FBN1*), elastina (*ELN*), colágena tipo 1 (*COL1A*), el receptor de vitamina D (*VDR*) y del factor de crecimiento transformante beta (*TGF-β*); produciendo desregulación de toda la vía de señalización e incremento de la actividad del factor de crecimiento transformante beta (*TGF-β*); dicho aumento se relaciona en especial con debilidad de la pared de la aorta, válvulas cardíacas y la aparición del aneurisma disecante. Es por eso que, en nuestro estudio; a nivel cardiovascular, son justamente estas estructuras las que se encuentran implicadas; el Electrocardiograma diagnosticó Bloqueo Incompleto de rama derecha del Haz de His en 6% y el ECOC se reportó con alteraciones en 74% de pacientes y lo que prevaleció fue la detección de insuficiencia valvular (42.4%) tanto aórtica como mitral, seguido de dilatación leve de raíz aórtica (39.4%), corazón estructuralmente sano (21.2%); además de Z score promedio de 2.82 (criterio diagnóstico mayor en SMF > 2), los que tuvieron un Z score > 2 fueron el 58.3%.

La disección aórtica se reportó en 3%. En los que se optó por tratamiento quirúrgico fueron el 18.2% tanto de aorta como de válvulas, mientras que De Maio et al reportan el doble de resolución quirúrgica (37%).

A nivel osteomuscular; De Maio et al, reportan dolor que acompaña a protrusión acetabular; Espínola-Zavaleta et al reportan un predominio de hernia umbilical de 18%, hernia inguinal 7%, y epigástrica 1%. Mientras que nuestro estudio reporta hernia inguinal 6%, discal 3%, umbilical 3% e incisional 3%, suponemos que la diferencia se debe a una falta de minuciosidad en la exploración física en nuestros pacientes y otra vez dependiente de la muestra de menor tamaño.

La escoliosis se describe en la literatura médica, al igual que Espínola et al, en 60%, en nuestro estudio reportamos el un porcentaje ligeramente superior (66.7%) y fue mayormente de localización toracolumbar.

El resto de estudios de gabinete; la radiografía de pelvis se reportó con alteración en el 12.1% de pacientes, con predominio de protrusión acetabular; la radiografía de tórax con alteraciones en 33.3%, con un predominio del botón aórtico prominente, el Índice Cardiorácico medido por el servicio de Cardiología reporta un promedio de 0.47; incluso pacientes con Cardiomegalia grado II; pero la literatura médica reporta que en este tipo de pacientes no es confiable esta medida, ya que aplica de manera más precisa para pacientes normolíneos, característica muy poco frecuente en el SMF, finalmente la RMN de columna reportó alteraciones en el 18.2%, con predominio de ectasia dural (12.1%), De Maio reporta 2%; sin embargo la literatura médica reporta 56 – 65%, creemos que estos porcentajes son bajos debido a que no se solicitan por el costo del estudio en mención. Se valoró hipermovilidad articular que reportamos en 27.3%, mucho menos que Espínola-Zavaleta 64%, aunque en este estudio no describen los criterios de Beighton.

Además encontramos tres pacientes con SMF y tumores, de diferente etiología: un tumor benigno de nasofaringe, un carcinoma papilar de aorta y un teratoma; al parecer la participación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y estrés oxidativo pueden explicar su asociación con tumorigénesis.

En el contexto pleiotrópico, los sistemas menos frecuentemente afectados son Gastrointestinal, reportamos constipación crónica en 3%, Endocrinológico: 6 % de síndrome metabólico, Psicológico: 6% de trastornos depresivos moderados, trastorno por déficit de atención e hiperactividad además de trastorno adaptativo en el 3%. En sistema respiratorio: Neumotórax espontáneo en 3% no relacionado con alteraciones de caja torácica, similar a lo reportado por Espínola-Zavaleta en 4%.

El score sistémico valorado en pacientes con SMF es igual de variable como su fenotipo, encontramos un puntaje promedio de 7, sobre un total de 23 puntos valorables; encontrándonos en el puntaje promedio para que sea considerado un valor diagnóstico de SMF. (Tabla 4).

No existieron mujeres embarazadas con diagnóstico de SMF, tampoco se reportaron pacientes fallecidos.

Es importante recordar que la fisiopatología del SMF es compleja, ya que cuando existe una alteración; es toda una vía de señalización la que se altera, y en ésta, no solo se encuentra implicado en gen *FBN1*, sino una red de genes con sus proteínas con funciones similares a Fibrilina 1.

Además estudios recientes hablan de alteraciones a nivel de metabolismo, con principal implicación del estrés oxidativo y aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), de forma crónica en los tejidos de los pacientes con SMF, de hecho hay una implicación directa con los aneurismas aórticos (15), y al parecer también con la aparición de tumores de diversa naturaleza.

Por estos motivos es aún difícil establecer una correlación genotipo – fenotipo; y más aún clínica – paraclínica, debido otra vez a la expresión variable del SMF. Aunque en más de la mitad de pacientes no se solicitaron estudios de laboratorio, uno de los aspectos importantes que encontramos fue el aumento de la Fosfatasa alcalina (FA), en nuestros pacientes; que ya ha sido previamente reportado por Haine et al., en pacientes con SMF, en donde demuestran aumento de ésta enzima con respecto a controles de la misma edad y género (16). De esto se desprende que se puede deber entonces, al sobrecrecimiento y la inestabilidad de matriz extracelular en el tejido óseo.

De los estudios de laboratorio reportamos aumento de tiempos de coagulación en 9% de pacientes, hipertrigliceridemia y aumento de fosfatasa alcalina en 6% de pacientes con SMF.

La fosfatasa alcalina (FA) es una enzima que está presente en todos los tejidos, pero principalmente en hígado, riñones, placenta y huesos; en el sistema musculoesquelético la FA es abundante en osteoblastos y se considera que juega un papel muy importante en la mineralización del hueso recién formado, por lo que es un marcador importante de formación ósea. (17). Entonces es importante saber que en condiciones fisiológicas la FA se eleva, como en niños y adolescentes; pero se manejan valores de acuerdo a su edad.

La elevación de la fosfatasa alcalina ha sido también previamente relacionada como factor pronóstico de muerte en enfermedad de arterias coronarias, en metástasis hepáticas de tumores neuroendócrinos gastrointestinales avanzados (NET), debido a colestasis (función hepática anormal, dilatación de vía extrahepática y por el propio crecimiento tumoral), además de ser un marcador tumoral de alta especificidad en osteosarcomas. (17, 18, 19).

Los médicos especialistas que tienen contacto con los pacientes con SMF, deben brindar un manejo integral, ya que actualmente vivimos una medicina ramificada, éstos pacientes son el ejemplo de que eso debe mejorar, existen criterios diagnósticos (Anexo 2), que deben emplearse, lo que corroboramos en este estudio es que los médicos especialistas no tienen un apego importante al score sistémico ni a los criterios diagnósticos, ya que vemos pacientes en los que nunca se ha solicitado radiografía de pelvis, de columna o RMN lumbosacra, y la mayoría de pacientes no refieren sintomatología relacionada con hallazgos a estos niveles; con lo que se complica más aún el diagnóstico.

En México existen reportes de métodos diagnósticos y de utilización de los criterios clínicos desde el año 1998 por Pineda et al (20), en 2008 se reporta la importancia del diagnóstico molecular para el tratamiento en SMF por Salamanca et al (6), dos estudios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez que incluyen pacientes con SMF, características clínicas cardiovasculares, métodos diagnósticos y terapéuticos quirúrgicos. (13, 21).

Hay muy pocas publicaciones de correlación genotipo – fenotipo en SMF, se dice que las mutaciones de sentido erróneo se relacionan mayormente con alteraciones musculoesqueléticas. (30). De Maio et al realizó estudio molecular en 51% de sus pacientes y encontró mutación en *FBN1* en el 20.5%. En nuestro estudio a ninguno de

los pacientes se le realizó estudio molecular, pero está contemplado realizarlo para una segunda fase de análisis y poder efectuar la correlación fenotipo-genotipo. Un ejemplo de la importancia de esta correlación es un estudio realizado por el Hospital Juárez de México que reporta dos hermanos con fenotipo atípico de síndrome de Marfán (alteraciones esqueléticas, sin implicación oftalmológica y cardiovascular); en quienes se encontró una variante c. C8176T, (p. R2726W) en el gen *FBN1*. (22).

Hay que presentar especial atención en que los métodos diagnósticos clínicos; se pueden evaluar de forma diferente en población pediátrica con SMF. Mueller et al, publican en 2013 una herramienta para estadificar riesgo de pacientes con potencial SMF, pero se la describe como una herramienta adicional de apoyo diagnóstico.

El tratamiento siempre tiene que sustentarse en las bases fisiopatológicas de las enfermedades, y en el caso del SMF no es la excepción, en donde se encuentra alterada una larga cascada de señalización, en donde están presentes muchas proteínas y receptores, uno de ellos es el receptor de la angiotensina; de ahí que uno de los modelos más recomendados como terapéutica sean los Antagonistas del receptor de la Angiotensina (ARA), ya que éstos junto a los Calcio antagonistas, e inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA) reducen la apoptosis de células musculares. (6, 12, 24). Incluso se ha demostrado que Losartán tiene un efecto inhibitor en la señalización de *TGF-B*, otro gen implicado de manera importante en la vía.

Por otro lado, pero en un grupo significativo de fármacos están los B bloqueantes, que de manera profiláctica o sintomática reducen la eyección sistólica y disminuyen considerablemente el riesgo de disección aórtica.

Aunque la mitad de los pacientes con SMF no requirieron ningún tratamiento farmacológico, la controversia actual está en cuál de los tratamientos es el mejor en pacientes que si lo requieren, en nuestro estudio reportamos que mayormente se utiliza el Propranolol (36.3%), y solo un 15.2%% de pacientes reciben Losartán, a pesar de los efectos benéficos adicionales reportados de los fármacos ARA II. Todavía esta controversia se mantendrá ya que no hay estudios suficientes que avalen que Losartán (ARA II) es mejor que Propranolol (B Bloqueante) en el tratamiento de síntomas cardiovasculares en el SMF. (6, 15, 24).

Entre los tratamientos coadyuvantes se ha estudiado en México la manera de mejorar el estrés oxidativo crónico mediante la infusión de HSL calyces «*Hibiscus sabdariffa* Linne» (antioxidante de sistemas enzimáticos y no enzimáticos), con resultados prometedores. (15).

Es claro que el SMF es un padecimiento pleiotrópico, pero además existen comorbilidades importantes que describimos en los resultados, al ser un padecimiento que implica múltiples visitas a varios médicos especialistas, el desgastante componente psicológico es importante, por ello, uno de los principales apoyos del médico genetista es el asesoramiento genético; el cual se brindó a todos los pacientes en este estudio, debido a que es demasiado importante poder asesorar a los casos de SMF familiares que son la mayoría de pacientes, el riesgo del 50% de descendencia con el mismo padecimiento, además y creemos que de mayor importancia todavía en los casos de SMF esporádico, en los que se sospecha una mutación de novo; los

cuales al no tener antecedentes familiares tienen la idea de que no va a suceder nuevamente en su descendencia; debemos hacer hincapié en que ellos son los nuevos probables transmisores del gen mutado, con un riesgo de herencia igualmente del 50%.

A nuestro conocimiento, éste es el primer estudio descriptivo de todas las características clínicas descritas en Síndrome de Marfán, además de que se tomaron en cuenta los estudios complementarios al diagnóstico clínico.

Este estudio descriptivo sienta una base importante para un estudio molecular a futuro, (MLPA, secuenciación), para establecer en los pacientes que acuden a nuestro servicio una relación fenotipo-genotipo.

Conclusiones:

Nuestro estudio describe las características clínicas, de laboratorio y gabinete de pacientes mexicanos con SMF, que acudieron a nuestra institución de salud, corroborando la variabilidad fenotípica en la expresión de ésta enfermedad genética pleiotrópica.

A pesar de que existen estudios publicados; éste es el primer estudio en México y Latinoamérica que describe los hallazgos paraclínicos del Síndrome de Marfán, no encontramos una publicación similar.

Se obtienen todos los resultados gracias a que se elaboró una Historia clínica dirigida para este padecimiento (Anexo 3).

Sugerimos un mayor apego al score sistémico y a los criterios clínicos establecidos en el SMF por parte de todos los médicos especialistas que tienen contacto con éstos pacientes.

Un hallazgo importante de nuestro estudio es la relación que encontramos en los pacientes con SMF y tumores, ya que su alteración metabólica, participación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y estrés oxidativo; podrían explicar su asociación con tumorigénesis.

Proponemos que a todos los pacientes con SMF se puedan solicitar estudios de laboratorio, sobre todo Fosfatasa Alcalina, Osteocalcina, Paratohormona y 25 hidrox D3; ya que vemos una relación directa con alteraciones del metabolismo fosfocálcico.

El manejo médico es controversial, ya que aunque no se describe un mejor pronóstico con el uso de Losartán, hay varias publicaciones que lo recomiendan por sus mayores efectos benéficos; en nuestra institución se prescribe de manera muy poco frecuente, se prefiere los Betabloqueantes.

Éste estudio sienta la base para estudios a futuro por el Servicio de Genética Médica para intentar realizar un estudio molecular y explicar relaciones fenotipo – genotipo; además por otros servicios como Cardiología, Oftalmología y Ortopedia.

Los datos que se compararon con lo previamente publicado difieren en mucho en algunos casos, creemos que la mayor limitante de éste estudio es la muestra relativamente pequeña.

Bibliografía:

1. Bolaños-Jiménez Rodrigo, López-Lizárraga E Paulina, March de R Francesc, Telich-Tarriba J Eduardo, Navas Alejandro. Intraocular Lens Subluxation in Marfan Syndrome. *Open Ophthalmol J*, 2014; 8: 48–50.
2. Halliday D, Hutchinson S, Lonie L, Hurst J, Firth H, Handford P, Wordsworth P. Twelve novel FBN1 mutations in Marfan syndrome and Marfan related phenotypes test the feasibility of FBN1 mutation testing in clinical practice. *J Med Genet*, 2002; 39(8): 589–593.
3. Nikhita Bolar, Lut Van Laera, and Bart L. Loeysa. Marfan syndrome: from gene to therapy. *Curr Opin Pediatr*, 2012; 24:498-504.
4. Pineda Villaseñor Carlos, Amezcua Guerra Luis M. Síndrome de Marfán. *Arch de Cardiol Mex*, 2004; 74:S482-S484.
5. Colovati Mileny ES, da Silva Luciana RJ, Takeno Sylvia S, Mancini Tatiane I, Dutra Ana R N, Guilherme Roberta S, de Mello Cláudia B, Melaragno Maria I, Perez Ana B A. Marfan syndrome with a complex chromosomal rearrangement including deletion of the FBN1 gene. *Mol Cytogenet*, 2012; 5: 5.
6. Salamanca-Gómez Fabio. Nuevos hallazgos moleculares en el síndrome de Marfán. *Gac Méd Méx*, 2008; 144:349-350.
7. Bunton Tracie E, Biery Nancy Jensen, Myers Loretha, Gayraud Barbara, Ramirez Francesco, Dietz Harry C. Phenotypic Alteration of Vascular Smooth Muscle Cells Precedes Elastolysis in a Mouse Model of Marfan Syndrome. *Circ Res*, 2001; 88:37-43.
8. Yao Zizhen, Jaeger Jochen C, Ruzzo Walter L, Morale Cecile Z, Emond Mary, Francke Uta, Milewicz Dianna M, Schwartz Stephen M, Mulvihill Eileen R. A Marfan syndrome gene expression phenotype in cultured skin fibroblasts. *BMC Genomics*, 2007; 8: 319.
9. Nussbaum RL, McInnes RR, Millard HF. Thompson & Thompson. *Genética en Medicina*. 7ª Ed., Elsevier España S. L., 2008. 9
10. Brad T. Tinkle, MD, PhD, Howard M. Saal, MD, and the COMMITTEE ON GENETICS, Health Supervision for Children With Marfan Syndrome *PEDIATRICS* Volume 132, Number 4, October 2013
11. Fernando DeMaio, Alessandro Fichera, Vincenzo De Luna, Federico Mancini, and Roberto Caterini *Orthopaedic Aspects of Marfan Syndrome: The Experience of a Referral Center for Diagnosis of Rare Diseases, Advances in Orthopedics* Volume 2016,
12. John CS Dean. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management, *European Journal of Human Genetics* (2007) 15, 724–733
13. Espínola-Zavaleta, et al. Echocardiographic Study of a Mestizo-Mexican Population with Marfan Syndrome, 2010, Wiley Periodicals.
14. Bart L Loeys et al, The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome, *J Med Genet* 2010;47:476e485. doi:10.1136/jmg.2009.072785
15. María Elena Soto, Alejandra Zuñiga-Muñoz, Verónica Guarner Lans, Erendira Janet Duran-Hernández, and Israel Pérez-Torres, Infusion of Hibiscus sabdariffa L. Modulates Oxidative Stress in Patients with Marfan Syndrome. 1Department of Immunology, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chavez”, Juan Badiano 1, Sección XVI, Tlalpan, 14080 México City, DF, Mexico. 2016
16. Haine E. et al, Muscle and Bone Impairment in Children With Marfan Syndrome: Correlation With Age and FBN1 Genotype, *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 30, No. 8, August 2015, pp 1369–1376
17. S. H. Kim et al. Reassessment of alkaline phosphatase as serum tumor marker with high specificity in osteosarcoma, *Cancer Medicine*, 2017.
18. Gjin Ndrepepa, et al, Alkaline phosphatase and prognosis in patients with coronary artery disease *European Journal of Clinical Investigation* Vol 47.

19. Andriantsoa M, Hoibian S, Autret A, Gilabert M, Sarran A, Niccoli P, et al. (2017) An elevated serum alkaline phosphatase level in hepatic metastases of grade 1 and 2 gastrointestinal neuroendocrine tumors is unusual and of prognostic value. PLoS ONE 12(5): e0177971.
20. Pineda Carlos, et al, Revised Diagnostic Criteria for the Marfan Syndrome A Clinical-Radiographic Essay, Journal of clinical Rheumatology 1998.
21. Nilda Espinola-Zavaleta, et al, Multi-imaging assessment of successful surgical treatment of pulmonary artery dilatation and dissection in Marfan syndrome, Image focus, 2017
22. Reyes-Hernández et al, BMC Musculoskeletal Disorders (2016) 17:79
23. R. Sánchez Martínez, Enfermedad de Marfan: revisión clinicoterapéutica y guías de seguimiento Semin Fund Esp Reumatol. 2011;12(4):112–122
24. Lacro et al, Atenolol versus Losartan in Children and Young Adults with Marfan's Syndrome N Engl J Med. 2014 November 27; 371(22): 2061–2071. doi:10.1056/NEJMoa1404731
25. Machteld Baetens et al, Applying Massive Parallel Sequencing to Molecular Diagnosis of Marfan and Loeys-Dietz Syndromes HUMAN MUTATION, Vol. 32, No. 9, 1053–1062, 2011
26. SALSA MLPA P065 / P066 Marfan probemix, Description version 24; 27 October 2016, MRC HOLLAND.
27. Pat Whiteman et al, Cellular and molecular studies of Marfan syndrome mutations identify co-operative protein folding in the cbEGF12–13 region of fibrillin-1 Human Molecular Genetics, 2007, Vol. 16, No. 8.
28. Kim M Summers BSc(Hons) PhD et al Recent developments in the diagnosis of Marfan syndrome and related disorders, MJA 197 (9) • 5 November 2012
29. Bulat A. Ziganshin, M.D., et al Atenolol versus Losartan in Marfan's Syndrome, n engl j med 372;10 nejm.org march 5, 2015
30. Veldhoen S et al. Pediatric Patients with Marfan Syndrome: Frequency of Dural Ectasia and its Correlation with Common Cardiovascular Manifestations, Fortschr Röntgenstr 2014; 186: 61–66
31. Manel Azqueta Molluna Actualització de l'estudi de la patologia aorta a la llum de les recomanacions i directrius de les darreres guies sobre el tema , Unitat d'Imatge Cardíaca Servei de Cardiologia Institut del Tòrax Hospital Clinic de Barcelona, 2015

ANEXO 1

I - Revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome (MFS) and related conditions

(Loeys BL et al., J Med Genet 2010; 47:476-485 doi:10.1136/jmg.2009.072785)

NOSOLOGÍA DE GHENT, 7 consideraciones:**- En ausencia de historia familiar:**

1. Dilatación de raíz aórtica ($Z > 2$) + Ectopia Lentis = Síndrome de Marfán
2. Dilatación de raíz aórtica ($Z > 2$) + Mutación de *FBN1* = Síndrome de Marfán
3. Dilatación de raíz aórtica ($Z > 2$) + Score sistémico > 7 = Síndrome de Marfán
4. Ectopia Lentis + Mutación de *FBN1* + Dilatación de raíz aórtica conocida = Síndrome Marfán

- En presencia de historia familiar:

5. Ectopia Lentis + Historia familiar de Síndrome de Marfán = Síndrome de Marfán
6. Score sistémico > 7 + Historia familiar de Síndrome de Marfán = Síndrome de Marfán
7. Dilatación de raíz aórtica ($Z > 2$ en mayores de 20 años; $Z > 3$ en menores de 20 años) + Historia familiar de Síndrome de Marfán = Síndrome de Marfán.

SCORE SISTÉMICO:

SIGNO	VALOR	PACIENTE
3 características craneofaciales (Dolicocefalia, fisuras dirigidas hacia abajo, enoftalmia, hipoplasia malar, retrognatia)	1	
Miopía > 3 dioptrías	1	
Signo de la muñeca y pulgar	3	
Signo de la muñeca ó pulgar	1	
Limitación para extensión del codo	1	
Pectus carinatum	2	
Pectus excavatum o asimetría de tórax	1	
Neumotórax	2	
Prolapso válvula mitral	1	
Segmento superior reducido/inferior; ó brazada aumentada/talla	1	
	-	-
Escoliosis toracolumbar, cifosis	1	
Estrías en piel	1	
Ectasia Dural	2	
Protrusión acetabular	2	
Retropié	2	
Pie plano	1	

Criteria for causal FBN1 mutation

- Mutation previously shown to segregate in Marfan family
- De novo (with proven paternity and absence of disease in parents) mutation (one of the five following categories)
 - Nonsense mutation
 - Inframe and out of frame deletion/insertion
 - Splice site mutations affecting canonical splice sequence or shown to alter splicing on mRNA/cDNA level
 - Missense affecting/creating cysteine residues
 - Missense affecting conserved residues of the EGF consensus sequence ((D/N)X(D/N)(E/Q)X_m(D/N)X_n(Y/F) with m and n representing variable number of residues; D aspartic acid, N asparagine, E glutamic acid, Q glutamine, Y tyrosine, F phenylalanine)
 - Other missense mutations: segregation in family if possible + absence in 400 ethnically matched control chromosomes, if no family history absence in 400 ethnically matched control chromosomes
- Linkage of haplotype for $n \geq 6$ meioses to the FBN1 locus

ANEXO 2

II - Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome

(De Paepe A et al., Am J Med Genet. 1996 Apr 24; 62(4):417-26)

Skeletal:

Major (presence of at least 4 of the following manifestations)

- pectus carinatum
- pectus excavatum requiring surgery
- reduced upper to lower segment ratio OR arm span to height ratio >1.05
- wrist and thumb signs
- scoliosis of >20° or spondylolisthesis
- reduced extension at the elbows (<170°)
- medial displacement of the medial malleolus causing pes planus
- protrusio acetabulae of any degree (ascertained on radiographs)

Minor:

- pectus excavatum of moderate severity
- Joint hypermobility
- high arched palate with crowding of teeth
- facial appearance (dolichocephaly, malar hypoplasia, enophthalmos, retrognathia, down-slanting palpebral fissures)

Involvement: at least 2 major criteria or 1 major and 2 minor

Ocular:

Major

- ectopia lentis

Minor

- abnormally flat cornea (as measured by keratometry)
- increased axial length of the globe (as measured by ultrasound)
- hypoplastic iris or hypoplastic ciliary muscle causing decreased miosis

Involvement: at least 2 minor criteria

Cardiovascular

Major

- dilatation of the ascending aorta with or without aortic regurgitation and involving at least the sinuses of Valsalva
- dissection of the ascending aorta

Minor

- mitral valve prolapse with or without mitral valve regurgitation
- dilatation of the main pulmonary artery, in the absence of valvular or peripheral pulmonic stenosis below the age of 40 years
- calcification of the mitral annulus below the age of 40 years
- dilatation or dissection of the descending thoracic or abdominal aorta below the age of 50 years

ANEXO 3

ISSSTE

CMN 20 DE NOVIEMBRE

FECHA:

EXPEDIENTE:

NOMBRE PACIENTE:

FECHA DE NACIMIENTO:

EDAD:

ORIGINARIO:

OCUPACIÓN:

ESCOLARIDAD:

DIRECCIÓN:

CONSANGUINIDAD Y ENDOGAMIA:

ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES:

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS: (DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE OTRAS ESPECIALIDADES MÉDICAS):

EXPLORACIÓN FÍSICA:

PESO: _____ KG PERCENTIL _____ PARA NIÑOS DE SU EDAD SEGÚN TABLAS PARA CENTROS PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES

TALLA: _____ CM PERCENTIL _____ PARA NIÑOS DE SU EDAD SEGÚN TABLAS PARA CENTROS PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES

PERÍMETRO CEFÁLICO: _____ CM PERCENTIL _____ PARA NIÑOS DE SU EDAD SEGÚN TABLAS PARA CENTROS PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES

BRAZADA: _____ SCORE DE BEIGHTON: _____

SCORE SISTÉMICO: _____

PARACLÍNICOS:

RADIOLOGÍA E IMAGEN: _____ SCORE Z ECOCARDIOGRAMA: _____

LABORATORIOS:

ANEXO 4

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE SÍNDROME DE MARFÁN

Genet 2010;47:476e485. doi:10.1136/jmg.2009.072785

Differential diagnosis	Gene	Discriminating features
Loeys–Dietz syndrome (LDS)	TGFBR1/2	Bifid uvula/cleft palate, arterial tortuosity, hypertelorism, diffuse aortic and arterial aneurysms, craniosynostosis, clubfoot, cervical spine instability, thin and velvety skin, easy bruising
Shprintzen–Goldberg syndrome (SGS)	FBN1 and other	Craniosynostosis, mental retardation
Congenital contractural arachnodactyly (CCA)	FBN2	Crumpled ears, contractures
Weill–Marchesani syndrome (WMS)	FBN1 and ADAMTS10	Microspherophakia, brachydactyly, joint stiffness
Ectopia lentis syndrome (ELS)	FBN1 LTBP2 ADAMTSL4	Lack of aortic root dilatation
Homocystinuria	CBS	Thrombosis, mental retardation
Familial thoracic aortic aneurysm syndrome (FTAA)	TGFBR1/2, ACTA2	Lack of Marfanoid skeletal features, levido reticularis, iris flocculi
FTAA with bicuspid aortic valve (BAV)		
FTAA with patent ductus arteriosus (PDA)	MYH11	
Arterial tortuosity syndrome (ATS)	SLC2A10	Generalised arterial tortuosity, arterial stenosis, facial dysmorphism
Ehlers–Danlos syndromes (vascular, valvular, kyphoscoliotic type)	COL3A1, COL1A2, PLOD1	Middle sized artery aneurysm, severe valvular insufficiency, translucent skin, dystrophic scars, facial characteristics