

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y PRESENTACIÓN DE UN CASO: SÍNDROME DE MARFÁN

CASO CLÍNICO – Clinical Case

Fecha de recepción:
20 de noviembre de 2015.
Fecha de aceptación:
27 de abril de 2016.

Alvarez Palacios Franklin Santiago (1), Llanos Quilli Fernanda Patricia (2)

(1) Médico especialista en Medicina Interna.
(2) Médico General.

Correspondencia: fer_ghis90@hotmail.com

Conflicto de Interés: No existe conflicto de intereses.

RESUMEN

El síndrome de Marfán es una patología poco común, causada por una mutación genética de fibrilina 1, imprescindible para la síntesis de fibras elásticas del tejido conectivo. Se caracteriza por una alta penetrancia y marcada heterogeneidad fenotípica. Entre las diferentes manifestaciones clínicas, la afectación cardiovascular merece una consideración especial, debido a su impacto en el pronóstico.

El diagnóstico requiere una evaluación clínica completa de múltiples órganos y sistemas; por su ampliada sintomatología, la toma de decisiones es compleja, por tanto, cuando se sospeche síndrome de Marfán debe aplicarse la revisión de los criterios de Ghent. Si el diagnóstico es confirmado, debe iniciarse tempranamente su manejo multidisciplinario con un seguimiento minucioso, ya que se dispone de tratamientos farmacológicos y quirúrgicos que mejoran la esperanza de vida.

Se reporta un caso clínico, con la revisión de las manifestaciones clínicas, criterios diagnósticos y manejo.

Palabras clave: Síndrome de Marfán; Genética; Mutación; Fibrilina 1

ABSTRACT

Marfan syndrome is a rare disease, caused by a genetic mutation of fibrillin-1, essential for the synthesis of connective tissue elastic fibers. It is characterized by a high penetrance and a marked phenotypic heterogeneity. Among the different clinical manifestations, cardiovascular involvement deserves a special consideration because of their impact on prognosis.

The diagnosis requires a complete medical evaluation of multiple organs and systems; with expanded symptoms where the decision making is complex, so when Marfan syndrome is suspected should be applied the revised criteria of Ghent. If the diagnosis is confirmed, it must start early with its multidisciplinary approach carefully monitored because there are pharmacological and surgical treatments that improve life expectancy.

Finally a case is reported, with the review of clinical manifestations, diagnostic criteria and management.

Keywords: Marfan syndrome, genetics, mutation, fibrillin-1.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Marfán (MFS) es un trastorno genético autosómico dominante que afecta al tejido conectivo, constituido por fibras elásticas que se compone de elastina y una red de microfibrillas ricas en fibrilina 1 codificada por el gen FBN1 en el cromosoma 15q21; el MFS es causado por una mutación genética FBN1 alterando la síntesis de fibrilina 1 y conduciendo a la debilidad del tejido, aumento de TGF- β , pérdida de las interacciones célula-matriz, dando lugar a las diferentes manifestaciones fenotípicas (1-4).

Este defecto genético se manifiesta a nivel cardiovascular, músculo esquelético, ocular, en la piel, tegumentos, duramadre y pulmón (3).

Si los pacientes no son atendidos tempranamente, mueren a menudo antes de los 30 o 40 años de edad (5). La Nosología de Ghent ha propuesto criterios clínicos para diagnosticar de manera oportuna esta patología, además de la aplicación de estrategias de manejo como evaluaciones periódicas, modificación de factores de riesgo, consejería genética y cirugía en ciertos pacientes (1, 6, 7).

El propósito de este caso clínico, es aportar aspectos actuales del MFS, mismo que requiere una atención multidisciplinaria para obtener una disminución de la morbimortalidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia ha sido descrita entre 1/3 000 y 1/20 000 habitantes, aunque en la actualidad se acepta 1/9 800 como incidencia mínima de nacimientos al año (8). La prevalencia es-

timada es de 1 por cada 5 000 – 10 000 nacidos vivos (1, 8).

La expectativa de vida se ha incrementado significativamente gracias a su oportuno manejo terapéutico, desde 1972 (media de edad al fallecimiento de 32 ± 16 años), aproximándose a la población general (45 ± 17 años en 1998) (8, 9).

No muestra predilección por sexo, raza o zona geográfica (10, 11).

La mayoría de las características clínicas son específicas de la edad, mismas que pueden ser diagnosticadas antes o después del nacimiento, y en la edad adulta (12).

PRESENTACIÓN

Existen tres formas de presentación relacionadas con la edad, manifestaciones clínicas y pronóstico: neonatal, infantil y clásica, esta última es la más frecuente en niños, adolescentes y adultos (13).

Para diagnosticarlo, se creó en Berlín los primeros criterios clínicos: Paepe después de revisarlo, estableció en 1996 los criterios nosológicos de Ghent (Tabla 1) rigiéndose en la historia familiar-genética y afección de órganos o sistemas (8, 14). Sin embargo, por sus grandes limitaciones y escaso valor pediátrico, al incluir manifestaciones clínicas inespecíficas en este grupo etario (10), un panel internacional de expertos convocado por National Marfan Foundation (USA) efectuó una revisión de los criterios nosológicos de Ghent en 2010, basándose principalmente en un examen clínico multisistémico (1, 6).

Tabla 1.
Criterios diagnósticos de la nosología de Ghent

Órgano / Sistema	Requisito para la clasificación de criterio mayor	Requisitos para la afectación de órgano/sistema
Esquelético	Al menos cuatro de los siguientes: 1. Pectus carinatum 2. Pectus excavatum que requiere cirugía 3. Ratio entre segmentos reducido o ratio envergadura y estatura elevado (<1.05) 4. Signos del pulgar y muñeca positivos 5. Escoliosis (20°) o espondilolistesis 6. Extension del codo reducida (<170°) 7. Desplazamiento medial del maléolo interno causando pie plano 8. Protrusión acetabular	Al menos dos hallazgos para criterio mayor, o una de esa lista y dos de los siguientes criterios menores: 1. Pectus excavatum de moderada severidad. 2. Hiperlaxitud articular. 3. Paladar con arco pronunciado o aglomeración dental. 4. Apariencia facial característica (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisura palpebral baja)
Ocular	Ectopia lentis	Al menos dos de los siguientes criterios menor: 1. Cornea anormalmente aplanada. 2. Aumento de la longitud axial del globo ocular. 3. Hipoplasia del iris o de músculo ciliar, provocando miosis reducida.
Cardiovascular	Al menos uno de los siguientes: 1. Dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación, afectando a los senos de Valsalva 2. Disección de la aorta ascendente.	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Prolapso de la válvula mitral, con o sin regurgitación. 2. Dilatación de la arteria pulmonar, en ausencia de estenosis u otra causa en individuos menores de 40 años. 3. Calcificación del anillo mitral en menores de 40 años. 4. Dilatación o disección de la aorta torácica descendente o abdominal en menores de 50 años.
Pulmonar	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Neumotorax espontáneo 2. Bullas apicales
Tegumentos	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Estrías marcadas en ausencia de variaciones ponderales importantes, embarazo o estrés repetido. 2. Hernia recurrente o incisional.
Dura	Ectasia dural lumbosacra	Ninguna

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

Fuente: De Paepe A, Deveraux R, Dietz H, Hennekam R, Pyeritz R. Am J Med Genet. 1996;62:417–26.

Cambios mayores en las guías diagnósticas

- El aneurisma o disección de la raíz aórtica y la ectopia del cristalino (lentis) son características clínicas cardinales. En ausencia de historia familiar, la presencia de estas dos manifestaciones, equivale al diagnóstico de MFS. En un score sistémico (Tabla 2) incluye el resto de las características que nos orientan al diagnóstico cuando existe enfermedad aórtica y ausencia de ectopia lentis (1, 6).

Tabla 2
Score de hallazgos sistémicos

Signo de la muñeca y el pulgar: 3 (signo de la muñeca o pulgar: 1)
Pectus carinatum: 2 (pectus excavatum o asimetría pectoral: 1)
Deformidad retropié: 2 (pie plano: 1)
Neumotórax: 2
Ectasia dural: 2
Protrusión acetabular: 2
SS/SI reducida y ratio brazo/estatura incrementada y escoliosis no severa: 1
Escoliosis o cifosis toracolumbar: 1
Extensión reducida del codo: 1
Hallazgos faciales (3/5): 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral baja, hipoplasia malar, retrognatia)
Estría cutánea: 1
Miopía > 3 dioptrías: 1
Prolapso mitral (todos los tipos): 1
Total máximo 20 puntos; un score ≥ 7 indica afectación sistémica.
MS/MI: ratio segmento superior / inferior.

Fuente: Cabrera F, Gallego P, Evangelista A. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan. España *Cardiocre*. 2011; 46(3): 82-85.

• A pesar de la relevancia del estudio genético molecular, este no es indispensable debido a sus costos y carencia de un 100% de sensibilidad y especificidad, sin embargo, se considera adecuado cuando esté disponible (1, 6).

• Además, si se reúnen suficientes criterios para MFS pero presentan inesperados hallazgos, se requieren pruebas adicionales (1, 6).

Perfiles diagnósticos

En la nosología revisada (Tabla 3), los criterios diagnósticos se han definido según:

1. Ausencia de historia familiar de MFS:

a. La disección o dilatación de raíz aórtica (Z-score ≥ 2 , ajustado a edad y superficie corporal) más ectopia lentis, son suficientes para diagnosticar MFS independientemente de los hallazgos sistémicos.

b. En caso de no tener ectopia lentis, pero si dilatación o disección sumado a una mutación de FBN1, estos últimos bastan para diagnosticarlo.

c. En ausencia de ectopia lentis y mutación de FBN1, pero con disección o dilatación, el diagnóstico se realizará con la presencia de suficientes hallazgos sistémicos (≥ 7 puntos), excluyendo SSG, SLD o SEDv.

d. En ectopia lentis sin dilatación/disección aórtica, se confirma el diagnóstico con la identificación de una mutación en FBN1 asociada a enfermedad aórtica (1, 6).

2. Cuando hay antecedentes familiares de MFS, es necesario que exista ectopia lentis, score sistémico con ≥ 7 puntos o una dilatación aórtica (Z ≥ 2 en adultos ≥ 20 años, o Z ≥ 3 en individuos < 20 años) (1, 6).

Tabla 3
Criterios de Ghent revisados para diagnóstico de síndrome de Marfán

<p>En ausencia de historia familiar de síndrome de Marfan</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ao ($Z \geq 2$) y EL = SMF^a 2. Ao ($Z \geq 2$) y mutación FBN1 = SMF 3. Ao ($Z \geq 2$) y score sistémico (≥ 7 puntos) = SMF^a 4. EL y FBN1 identificada en individuos con aneurisma aórtico = SMF EL con o sin score sistémico, sin mutación en FBN1, o con mutación FBN1 no relacionada con aneurisma / disección aórtica = SEL Ao ($Z \geq 2$) y score sistémico ($Z \geq 5$) sin EL = MASS PVM y Ao ($Z \geq 2$) y score sistémico (<5) sin EL=SPVM <p>En presencia de historia familiar (HF) de síndrome de Marfan</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. EL y HF de SMF = SMF 6. Score sistémico ≥ 7 puntos y HF de SMF = SMF^a 7. Ao ($Z \geq 2$ en mayores de 20 años, $Z \geq 3$ en menores de 20 años) e HF de SMF = SMF^a <p>Ao: diámetro aórtico en senos de Valsalva (indicado por Z-score) o disección; mutación FBN1: mutación en fibrilina 1; EL: ectopia lentis; MASS: fenotipo con miopía, prolapso mitral, dilatación limítrofe de raíz aórtica ($Z < 2$), estrías y hallazgos esqueléticos; PVM: prolapso de válvula mitral; SEL: síndrome de ectopia lentis; SMF: indica síndrome de Marfan; SPVM: síndrome de prolapso de válvula mitral; Z: Z-score.</p> <p>^a Advertencia: descartar síndrome de Shprintzen – Goldberg, síndrome de Loeys – Dietz o Ehlers – Danlos tipo vascular y tras estudio de mutaciones en TGFBR1/2, COL3A1 y bioquímica de colágeno.</p>
--

Fuente: Cabrera F, Gallego P, Evangelista A. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan. España *CardiCore*. 2011; 46(3): 82-85.

A pesar de que las lesiones cardiovasculares determinan el pronóstico, porque ocasionan un 70 a 95% de mortalidad, las alteraciones más frecuentes y precoces son las esqueléticas, que hacen sospechar la enfermedad (13).

Consideraciones específicas

Criterios cardiovasculares

La disección o dilatación de la raíz aórtica es crucial. La mayor medida de la raíz se debe corregir según la edad y superficie corporal e interpretar como un Z score. Si la ecocardiografía transtorácica no visualiza correctamente la aorta proximal, se deben emplear otras técnicas, como ecocardiograma transesofágico, tomografía o resonancia magnética. Además, cuando en ausencia de dilatación de la raíz, hay sospecha diagnóstica se indica un estudio de imagen periódico en la aorta torácica descendente (1, 6).

Criterios oculares

Son importantes la ectopia lentis y la miopía; ésta última se caracteriza por su gran fre-

cuencia, precoz presentación y rápida progresión, de manera que un defecto superior a 3 dioptrías aporta al diagnóstico en el score sistémico, asignándose un punto (1, 6).

Criterios sistémicos

Para el score sistémico se seleccionan los hallazgos más específicos dentro de los criterios menores de la nosología de Ghent. A la combinación de los signos de la muñeca (Walker Murdoch) y el pulgar (Steinberg) se les asigna tres puntos. El primero implica la superposición de la falange distal del pulgar sobre el quinto dedo cuando rodea la muñeca opuesta. La positividad del segundo signo, implica la extensión de la falange distal del pulgar, más allá del borde cubital de la palma. Si uno de los signos está ausente, solo se concede un punto (15).

Son dos puntos para la deformidad anterior del tórax, deformidad del retropié, neumotórax espontáneo, ectasia dural y protrusión acetabular. Se considera al pectus carinatum más específico que el excavatum, asignándose 2 puntos. Se fija un punto a ocho manifestaciones: una cardiovascular (prolapso

de válvula mitral), una ocular y seis de otros órganos/sistemas; estos son menos específicos ya que pueden estar presentes en otras patologías del tejido conectivo (6).

Una relación reducida entre el segmento superior e inferior (<0.85 en adultos), ratio envergadura y estatura incrementada (>1.05 en adultos) asigna un punto. A los hallazgos faciales (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral baja, hipoplasia malar y retrognatia), escoliosis o cifosis toraco lumbar, extensión reducida del codo y estrías atróficas (no asociadas con cambios radicales de peso o embarazo) se le aporta un punto a cada una. Finalmente se elimina de la nosología actual el paladar ojival, la hernia recurrente o incisional y la hiperlaxitud articular (1, 6).

Criterio genético

El estudio molecular adquiere un papel más preciso para el diagnóstico etiológico, contribuyendo a un manejo preventivo de los portadores (4). Se han detectado más de 1 700 mutaciones en el gen FBN1, aunque hoy en día se consideran mutaciones particulares las relacionadas con la enfermedad (15).

Si la mutación no está previamente descrita, debe sospecharse la probabilidad de mutación sin sentido, splice site, inserción/delección, etc. (1). En el caso de no disponer de estudios genéticos, es indispensable la valoración clínica de los familiares tras un diagnóstico de cardiopatía hereditaria (16).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe descartar otras patologías genéticas que implican al tejido conectivo y entidades metabólicas con hallazgos clínicos parecidos pero expresados aisladamente (10), como aneurisma aórtico (Síndrome de tortuosidad arterial, Loey's Dietz, válvula aórtica bicúspide, aneurisma aórtico torácico familiar y Ehlers Danlos vascular), ectopia lentis (SEL, Weil Marchesani, homocistinuria y síndrome de Stickler) o manifestaciones sistémicas del MFS (síndrome de Shprintzen Goldberg, aracnodactilia contractural congénita o síndrome de Beals, etc.) (1).

MANEJO Y SEGUIMIENTO

El manejo requiere un equipo multidisciplinario.

- Prevención primaria: realizar consejo genético considerando planificación familiar. Cada hijo de una persona afectada tiene un 50% de riesgo de heredar el síndrome (3).

- Prevención de complicaciones:

- El genetista debe realizar un seguimiento por larga data.
- El pediatra analizará continuamente los criterios de desarrollo y crecimiento.
- Educación en actividad física de acuerdo al grado de compromiso cardíaco.
- Valoración anual en el campo ortopédico, oftalmológico y sobre todo cardiovascular para detectar a tiempo nuevas lesiones.
- La frecuencia de la valoración cardiológica depende del grado de las lesiones.
- La disección de la raíz aórtica causa más del 90% de muertes en MFS, por tanto, su tratamiento es esencial (4, 17). Un seguimiento a 155 niños con Marfán en tratamiento con betabloqueantes comparado con quienes no recibieron fármaco, demostró una reducción del diámetro aórtico a nivel de los senos de Valsalva en una media de 0.16 mm / año y menos complicaciones en el grupo tratado (18).

Otro estudio presentado en el Congreso Americano de Cardiología AHA 2014, comparó el tratamiento con losartán o atenolol, en 608 pacientes (edad media de 11 años). A los 3 años de seguimiento, las tasas de disección aórtica, necesidad de cirugía o muerte fueron similares entre ambos, el crecimiento aórtico no se diferenció significativamente entre estos (17).

Por tanto, el uso precoz de betabloqueadores incrementa la expectativa de vida conjuntamente con la cirugía vascular; y el uso del Losartán como alternativa, mientras más temprano su uso, menos repercusión cardio-

vascular e incluso se podría evitar el tratamiento quirúrgico (10, 11).

- Apoyo psicológico para el niño y su familia.
- Educación en síntomas de pesquisa de complicaciones como neumotórax, disección aórtica (10, 11).

- Tratamiento de complicaciones cardiovasculares: Cuando hay insuficiencia mitral, fundamentalmente en niños, se prefiere una reparación valvular quirúrgica. En compromiso aórtico, en los últimos años se han introducido operaciones que reemplazan la raíz aórtica y aorta ascendente preservando la válvula cuando ésta aún no se ha deteriorado. En niños y adolescentes una indicación quirúrgica de dilatación aórtica se da en el caso que el diámetro sea mayor al doble que lo normal, o si su dilatación progresa rápidamente (mayor de 1 cm por año). Por otro lado, en los adultos se sugiere si es mayor a 55 mm o si la dilatación de raíz aórtica es rápida (mayor de 2 mm por año). Siendo la dilatación una de las principales causas de cirugía pediátrica, seguida de insuficiencia mitral (3).

Manejo en el embarazo

En el estado hiperdinámico del embarazo incrementa el riesgo de disección aórtica, debido a la inhibición del colágeno y la elastina por acción de los estrógenos y el estado circulatorio de hipervolemia (8).

En caso de dilatación moderada, se recomienda realizar ecocardiografía frecuente para evaluar la progresión de la lesión. Se deberá controlar el efecto de los betabloqueadores en el recién nacido. Además se recomienda el uso del labetalol. La vía del parto sea vaginal o cesárea dependerá de las lesiones presentes. Previo a la administración de anestesia raquídea o epidural, analizar la existencia de ectasia dural (3, 5).

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 8 años, talla 133 cm, peso 24 kg. Antecedentes personales de disnea, examen físico: soplo corto en foco aórtico accesorio; se realiza ecocardiograma transtorácico, reportando dilatación de los

senos de Valsalva sin afectación de la válvula aórtica; válvula mitral y tricúspide redundante, regurgitación tricuspídea; en un electrocardiograma se observa un bloqueo incompleto de rama derecha (Figura 1).

Figura 1. Dolicoestenomelia (extremidades elongadas en relación a las dimensiones del tronco), escaso panículo adiposo, gran envergadura, asimetría pectoral.



Figura 2. Aracnodactilia y clinodactilia (desviación lateral del meñique). B. Signo del pulgar positivo. C. Signo de Walker Murdoch positivo. D y E. laxitud articular.

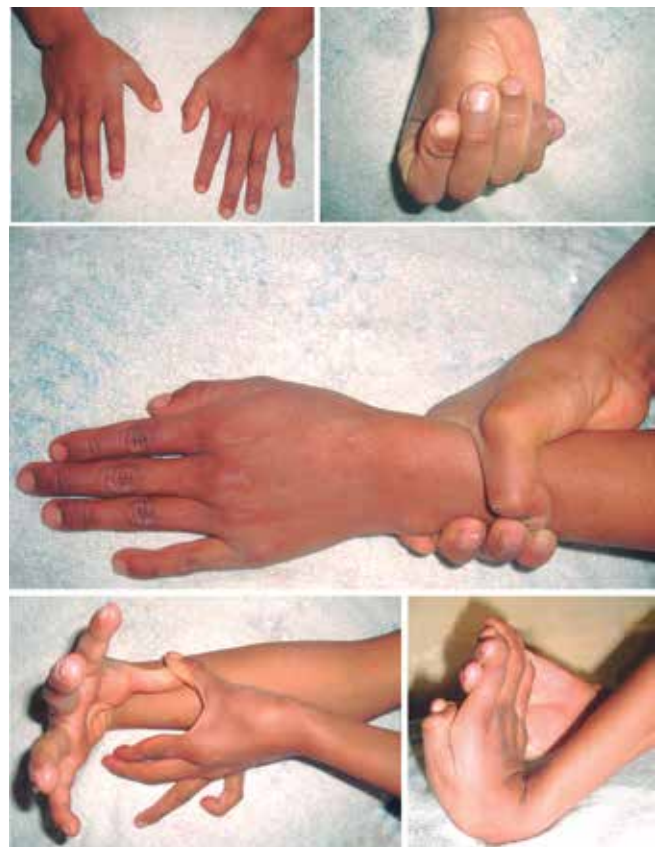


Figura 3. Dolicocefalia. B. Paladar ojival.



Figura 4. Pie plano bilateral, hallux valgus.



Figura 5. Radiografía de tórax: sin cardiomegalia con flujo ligeramente aumentado, botón aórtico prominente.



Luego de unos meses, la disnea progresa por lo que se transfirió a cardiología pediátrica. Se detecta un soplo sistólico en foco mitral y se realiza un segundo ecocardiograma, evidenciando calcificación de la aorta con dilatación de su raíz y de la aorta descendente, iniciando tratamiento farmacológico con Losartán 12.5 mg cada 24 horas y Propanolol 10 mg cada 24 horas, mejorando el cuadro clínico.

Teniendo en cuenta las características fenotípicas de este paciente, así como sus hallazgos sugerentes de MFS, se decide realizar interconsulta multidisciplinaria (oftalmología: reporta sin alteraciones estructurales; odonto-

pediatra: sin patología; genetista: recomienda control; ortopedia: solicita una serie de estudios de imagen). Se aplicaron los criterios de Ghent revisados, siguiendo el protocolo de evaluación diagnóstica, se encontraron los siguientes datos:

Antecedente familiar:

- Padre de 32 años, diagnosticado de MFS en su juventud (Figura 6), (Cardiología: diámetro aumentado de raíz aórtica de 4.6 cm, con 55% de fracción de eyección, soplo diastólico en foco aórtico. Neumología: antecedente de tuberculosis pulmonar, deformidad torácica con crecimiento de cartílagos esternocostales derecho, se ha realizado controles seriados de TAC y se muestra bula que ha evolucionado desplazando estructuras vecinas, presentando fibrosis cicatrizal bilateral severa, reporte espirométrico con patrón restrictivo severo. Ortopedia: escoliosis).

Figura 6. Características del padre. A y B. Dolicoestenomelia, dificultad para extensión de codo, asimetría de tórax (pectus carinatum). C. Aracnodactilia (falanges anormalmente largas) D. Escoliosis con presencia de bula, fibrosis cicatrizal posttuberculosis.



- Madre del paciente tiene estatura promedio sin fenotipo marfanoide.
- Tío paterno del paciente inicial con MFS falleció hace 5 meses por disección aórtica.
- El paciente tiene un primo de 7 años, de estatura alta para su edad, presenta hiperlaxitud articular y pie bilateral plano, además tiene una hermana menor que está sana, con un desarrollo psicomotor y exploración normal.

Al evaluar el puntaje propuesto para el compromiso sistémico, se obtuvo 7 puntos en el examen físico (Ver anexos):

- Signos del pulgar y de la muñeca positivos: 3 puntos
- Deformidad de tórax: 1 punto
- Pie plano bilateral: 1 punto
- Dolicostenomelia, gran envergadura: 1 punto.
- Hallazgos faciales: dolicocefalia, hipoplasia malar, fisura palpebral baja: 1 punto.
- Se catalogó al paciente dentro del diagnóstico por su compromiso sistémico y antecedente familiar. El paciente no cumple con el fenotipo de SSG (Síndrome Schinzel-Giedion), SLD (Síndrome de Loeys-Dietz) o SEDv (Síndrome de Ehlers-Danlos vascular) que hacen parte del diagnóstico diferencial. No fue necesario realizar pruebas moleculares adicionales para otros genes, pues los hallazgos clínicos del paciente más su dilatación del anillo aórtico, son sugestivos de la mutación patológica expuesta (correlación genotipo/fenotipo para MFS).

CONCLUSIÓN

La evaluación diagnóstica del MFS es inevitablemente compleja, la falla en su detección puede estar dada debido a la marcada variabilidad de presentación (intra e interfamiliar), dependencia de la edad en la aparición de manifestaciones clínicas, ausencia de gold estándar, amplios diagnósticos diferenciales y la existencia de mutaciones.

Actualmente los pilares fundamentales de la terapéutica farmacológica son los beta-bloqueantes y antagonistas del receptor de angiotensina, pues tiene la propiedad de disminuir el inotropismo, frecuencia cardíaca, presión arterial y rigidez aórtica; es decir, reducen la frecuencia de complicaciones cardiovasculares que determinan el pronóstico de la enfermedad, así también la cirugía de reemplazo de raíz aórtica permite llegar a una expectativa de vida semejante a la población sana.

En el caso descrito se aplicó la nosología de Ghent revisada, que según la literatura es esencial para disminuir la tasa de diagnósticos falsos positivos; estos pacientes se rigen a una estricta vigilancia clínica e imagenológica, con el fin de detectar cualquier progresión. Cabe añadir que, como antecedentes algunos miembros de la familia como el primo, presenta sospecha, por tanto se debe indicar una pronta valoración, así también, asesorar a la pareja afectada para que consigan consejo genético si desean mayor descendencia y un adecuado manejo.

En el caso reportado, el diagnóstico precoz, tratamiento y seguimiento, se estima obtenga una amplia expectativa de vida, es decir tendrá un pronóstico bueno; sin embargo, el padre, debido a su clínica y tardío manejo, es un paciente de alto riesgo para cirugía, y deberá evaluarse la necesidad quirúrgica.

En resumen, dado el impacto del pronóstico y el manejo, la terapia médica temprana y la intervención quirúrgica oportuna en caso que lo amerite, ha mejorado sustancialmente la calidad de vida comparada con décadas anteriores.

Consideración ética

Los datos de la historia clínica con las fotografías se publican previo consentimiento informado de los padres.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no haber conflicto de intereses.

Agradecimientos

De manera directa a los pacientes por su valiosa colaboración.

Abreviaturas

DeCS: Descriptores de Ciencias de la Salud, MFS: síndrome de Marfán, TGF- β : factor transformador de crecimiento beta, SSG: Sphrintzen-Goldberg, SLD: Loeys-Dietz, SEDv: forma vascular del Síndrome de Ehlers-Danlos, SEL: síndrome de ectopia lentis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabrera F, Gallego P, Evangelista A. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfán. España *Cardioco* (Internet). 2011 (citado 2015 Julio 13); 46(3): 82-85. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=277022004009>.
2. Cañadas V, Villacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. 2010 *May*;7(5):256-65 (PubM ed)
3. Oliva P, Moreno R, Toledo M, Montecinos A, Molina J. Síndrome de Marfán. *Rev. méd. Chile* (revista en la Internet). 2006 Nov (citado 2015 Jun 30); 134(11): 1455-1464. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006001100014&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006001100014>.
4. Lebreiro A, et al. Utilidad del diagnóstico molecular en una familia con síndrome de Marfan y un fenotipo vascular atípico. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(2):151-154.
5. Lucas J, López R. Síndrome de Marfán y aneurisma abdominal en una adolescente embarazada. *MEDISAN* (revista en la Internet). 2014 Oct (citado 2015 Jul 20); 18(10): 1441-1445. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014001000015&lng=es.
6. Loeys Bart L, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal Medical Genetics* 2010;47(7):476-485. doi:10.1136/jmg.2009.072785
7. Loja D, Vilca M, Avilés R. Síndrome de Marfan. A propósito de un caso. *Rev. Fac. Cien. Med*. 2001; 62(1):56-62
8. Valderrama F, et al. Síndrome de Marfan. *Rev. Elsevier*, (Internet). May 2009. (citado 2015 Julio 15); 41(5): 281-284. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656709001942>
9. Iams, H.D. Diagnosis and management of Marfan syndrome. *Curr. Sports Med. Rep*. 2010; 9(2): 93-98.
10. Serrano G, Marcano L, Bacallao D. Consideraciones cardiovasculares del síndrome de Marfán en edades pediátricas. *Revista Cubana de Pediatría*. 2012; 84(2):176-187.
11. Llanes J, Lantigua A, Amador M, Quintana C. Necesidad del manejo clínico integral de pacientes cubanos adultos con síndrome Marfan. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2013;7(1):18-22
12. Chen H. Genetics of Marfan Syndrome. *Medscape* (Internet). 2014 Nov (citado 2015 Nov 11); Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/946315-overview#showall>
13. Martínez G, Rodríguez G. Síndrome de marfan en edad adulta: a propósito de un caso. *CorSalud* 2014 Oct-Dic;6(4):341-345
14. De Paepe A, Devereux R, Dietz H, Hennekam R, Pyeritz R. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996; 62:417-26.
15. Muñoz Sandoval Juan, Saldarriaga-Gil Wilmar, Isaza de Lourido Carolina. Síndrome de Marfan, mutaciones nuevas y modificadoras del gen FBN1: new mutations of the FBN1 gene. *Iatreia* (Internet). 2014 June (cited 2015 Nov 24); 27(2): 206-215. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932014000200008&lng=en.
16. Díaz A, Ruiz E, Darnaude M, Perucho T, Martínez G. Variabilidad fenotípica del síndrome de Marfán en una familia con una nueva mutación en el gen FBN1. *Rev. Esp Cardiol*. 2012;65(4):380-381.
17. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2061-71.
18. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, Edouard T, Dulac Y, Acar P, et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with Marfan's syndrome. *Am J Cardiol*. (PubMed) 2007;99:406-9.