

TRABAJOS ORIGINALES

Hallazgos Ecocardiograficos de Anomalías Cardiovasculares en pacientes con síndrome de Marfan

Solórzano SC*, Vizcaíno A**, Reyes L***.

RESUMEN

El Síndrome de Marfan es una enfermedad frecuente del tejido conectivo debido a que estos pacientes presentan alteraciones cardiovasculares en un alto porcentaje, por lo que deben ser evaluados frecuentemente por el cardiólogo. En el presente estudio se analizan los hallazgos ecocardiográficos encontrados en pacientes con Síndrome de Marfan estudiados del 1 de Enero de 1990 al 30 de Junio de 1999 en el Hospital Infantil de México. Se incluyeron 47 pacientes, 31 (66%) de sexo masculino, la edad promedio fue de $12.2 + 4.7$ años; el grupo control de 30 pacientes sanos, 19(63%) del sexo masculino, cuya edad promedio fue de $12 + 2.6$ años. Los pacientes con Síndrome de Marfan, 31(66%) presentaron alteraciones cardiovasculares, de ellos, 18(38%) dilatación aórtica, 20(42%) insuficiencia aórtica y 18 pacientes prolapso mitral asociada a otras alteraciones valvulares. El diámetro aórtico fue mayor ($2.8 + 0.71$ cm comparado con $1.8 + 0.41$ cm en el grupo control, esto fue estadísticamente significativo ($p < 0.01$). El diámetro máximo normal en la raíz aórtica fue de 2.5cm^2 y en aorta ascendente de 2cm^2 . En los pacientes que presentaron insuficiencia aórtica, 12/20 se descubrió desde el primer estudio ecocardiográfico y en 8 durante el seguimiento. El diámetro ventricular izquierdo ($\text{cm}^2\text{m}^2\text{sc}$) en los pacientes con Síndrome de Marfan fue significativamente mayor que en los controles ($p < 0.01$). De los pacientes que presentaron dilatación ventricular izquierda ($n=12$), la mayoría presentaban insuficiencia valvular mitral y aórtica y dilatación aórtica.

En el seguimiento ecocardiográfico de 25 pacientes, 10(40%) tenían dilatación aórtica en el primer estudio, 5 presentaron progresión (3mm por año), de los otros 15 pacientes sin dilatación inicial, 6 la desarrollaron durante el seguimiento.

Conclusión:

La evaluación ecocardiográfica es el método ideal para el diagnóstico y seguimiento de las lesiones cardiovasculares en pacientes con Síndrome de Marfan, tomando en cuenta que dos tercios de ellos las presentarán, las mediciones adecuadas a la superficie corporal de cada paciente es de gran importancia para decidir el tratamiento oportuno.

Palabras claves:

Síndrome de Marfan, Dilatación aórtica, Prolapso mitral

MARCO TEÓRICO:

El Síndrome de Marfan, es un trastorno hereditario del tejido conectivo que afecta principalmente el sistema esquelético, cardiovascular y ocular.

El Dr. Antoine Bernard-Jean Marfan en 1918 describe por primera vez un niño de 5 años, quien presentaba contractura articular de los dedos de pies y manos, talla alta, que él denominó Dolicostenomelia (extremidades largas y delgadas). (1-9)

McKusick en 1955 delineó la historia natural de la enfermedad, estableciendo firmemente el modo de herencia como autosómico dominante y lo atribuyó a un defecto del tejido conectivo y de las fibras elásticas. (2,4)

* Pediatra Cardióloga, Hospital Escuela.

** Jefe de Departamento de Cardiología del Hospital Infantil de México

*** Cardióloga Pediatra del Hospital Infantil de México

En 1986, Sakai y cols, descubren la glicoproteína que llamaron fibriina <²⁶> El gen de la fibriina es el sitio de mutación que causa el síndrome y se localiza en el cromosoma 15. Más de 55 mutaciones han sido descubiertas y esto puede influir para el pleomórfico cuadro clínico, se estima que 15 a 30% de los casos representan nuevas mutaciones. <²>

La frecuencia de esta entidad, varía de una casuística a otra, se presenta 1 caso por 10,000 habitantes, no hay diferencia en la afectación por sexo y grupo étnico, pero es probable que la edad paterna avanzada tenga efecto en el desarrollo de nuevas mutaciones. <^{1,2,9,14,15}>

Las manifestaciones clínicas dependen del grado de alteración de los diferentes sistemas involucrados:

Sistema Esquelético:

Talla alta, hiperlaxitud articular, escoliosis y deformidad anterior del tórax, las extremidades son largas y el segmento inferior (talón-pubis) es mayor que el segmento superior (pubis-vertex) y la brazada es mayor que la talla. Los huesos distales de las extremidades son largos y delgados, produciéndose la llamada arachnodactilia. OAWT)

Manifestaciones oculares:

La ectopia lentis, es a menudo es bilateral y ocurre en el 60-80% de los pacientes. (1,19) La miopía también está presente en gran número de pacientes, y a menudo es grave, la esclerótica puede ser azulosa. (<^{1,519}>»

Manifestaciones cardiovasculares:

La enfermedad multivalvular es la lesión cardiovascular predominante y puede ser causa de muerte temprana. El prolapso de la valva posterior de la válvula mitral ocurre en el 66% a 91% y la insuficiencia mitral asociada es progresiva y es el factor más importante para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. <^{14,24,32}>

La dilatación difusa de la aorta ascendente y tronco de la arteria pulmonar, con aneurisma disecante o una combinación de dilatación y disección puede ocurrir. Existe algún grado de dilatación en el 50% de los niños y en el 80% de los adultos con este síndrome. ^

Se ha encontrado una fuerte correlación entre la dilatación aneurismática de la aorta proximal y la insuficiencia valvular aórtica. (<^{19,34}>

Clínicamente, el dolor precordial es el síntoma más frecuente en pacientes con disección aórtica aguda.

La presencia de otras cardiopatías asociadas han sido reportadas en muy pocos casos y entre ellas se mencionan defectos septales interatriales, tetralogía de fallot, estenosis pulmonar y agenesia de valvas pulmonares. <^{1,19}>

La esperanza de vida se ha incrementado más del 25% desde 1972 y es actualmente de 44 años para los hombres y 47 años para las mujeres. <¹⁹>

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles, se incluyeron a todos los pacientes del Hospital Infantil de México de Enero de 1990 a Junio de 1999 con diagnóstico confirmado de Síndrome de Marfan, menores de 22 años que tuvieran al menos una valoración cardiológica con estudio ecocardiográfico completo.

Los valores tomados en el estudio ecocardiográfico fueron expresados como la media + una desviación estándar, la prueba de t de student fue usada para la comparación de ambos grupos, un valor de $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa. Los valores mayores de la media + dos desviaciones estándar del grupo control normal, fueron considerados anormales.

RESULTADOS

Se estudió un total de 47 pacientes que cumplieron criterios diagnósticos de Síndrome de Marfan, 31 de sexo masculino (66%) y 16 del sexo femenino (34%). La edad media fue de 12.2 ± 4.7 años. Se incluyeron 30 pacientes sanos como grupo control, 19 de sexo masculino (63%) y 11 de sexo femenino (37%), con edad media de 12 ± 2.6 años.

Los pacientes con Síndrome de Marfan, 31 (66%) presentaron alguna alteración cardiovascular. En 18(38%) se encontró dilatación aórtica, en 20(42%) insuficiencia aórtica, de los cuales 11 (55%) tenían dilatación aórtica. 3(6%) con prolapso e insuficiencia mitral; el prolapso mitral asociado a otras alteraciones valvulares se encontró en 18 pacientes.

En los pacientes con insuficiencia aórtica (n=20), en 12 se descubrió desde el primer estudio ecocardiográfico y en 8 apareció durante el seguimiento.

En el grupo de pacientes con Síndrome de Marfan el diámetro aórtico fue mayor (2.8 + 0.71 cm comparado con 1.8 + 0.41 cm en el grupo control, diferencia estadísticamente significativa (p<0.01). Los pacientes con dilatación en aorta ascendente (n=8) también tuvieron dilatación en la raíz aórtica. El diámetro máximo normal en la raíz aórtica fue de 2.5cm² y en aorta ascendente de 2cm². (Cuadro No. 1)

El diámetro ventricular izquierdo (corregido con la superficie corporal) en los pacientes con síndrome de marfan fue significativamente mayor que en los controles (p<0.01). (Cuadro No.1) De los pacientes que presentaron dilatación ventricular izquierda (n = 12), la mayoría presentaban insuficiencia valvular mitral y aórtica y dilatación aórtica.

Se realizó seguimiento ecocardiográfico en 25 pacientes, 10(40%) tenían dilatación aórtica desde el primer estudio, 5 presentaron progresión 3mm por año. Los 15 pacientes restantes que no tenían dilatación inicial, 6 la desarrollaron durante el seguimiento. (Cuadro No.2)

DISCUSIÓN

Las anomalías cardiovasculares pueden ser detectadas por técnicas ecocardiográficas en la mayoría de pacientes con Síndrome de Marfan. (26,30,33)

En este estudio la incidencia de anomalías cardiovasculares en los pacientes con Síndrome de Marfan fue de 66%, lo que concuerda con los hallazgos en la literatura que reportan de 30-60%^T aunque Come y cois encontró 84%, Brown y cois. 85% y Spangler 97%. (4,16,26,33)

La dilatación aórtica se encontró en 18 pacientes, sin diferencia en cuanto a sexo, lo que difiere de los hallazgos previos que lo reportan en dos tercios de los varones y un tercio de las mujeres. (<^{26,33}>

La dilatación aórtica es más frecuente en adultos masculinos y muy poco frecuente en la edad pediátrica. Sin embargo puede ocurrir y ser rápidamente progresiva y llegar a presentar disección o insuficiencia aórtica a edad temprana, (ww

En pacientes pediátricos, la historia natural está bien documentada y la afectación de la válvula mitral es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad, siendo más frecuente en el sexo femenino. La dilatación aórtica y sus complicaciones han sido reportadas como poco frecuentes, esto es contrario a lo que encontramos en nuestro estudio, donde la afectación mitral y aórtica fueron similares. (<¹⁶>

Existe mayor riesgo de disección cuando hay dilatación, pero es importante notar que puede ocurrir en pacientes con Síndrome de Marfan y con aorta de tamaño normal o con dilatación leve. (34) En nuestro estudio ningún paciente presentó disección aórtica, un paciente tuvo progresión de la misma hasta 55mm, pero abandonó la consulta y se desconoce la evolución.

La insuficiencia aórtica aparece cuando el diámetro de la aorta es de 55-60mm, pero puede encontrarse en niños y con diámetro aórtico más pequeño. Hay reportes en los que se ha encontrado en niños y recién nacidos con dilatación de aorta de 20-50cm.

Marsalesse y cois observó que cuando la insuficiencia aórtica se asocia a un soplo diastólico desde el examen inicial tienen un pobre pronóstico de sobrevida.

Brown y cois, han estudiado un gran número de pacientes con Síndrome de Marfan, encontrando el prolapso mitral como la anomalía cardiovascular más frecuente en los niños (41%) y combinado con dilatación aórtica en 33%. En este estudio se encontró anomalías de la válvula mitral en 18 pacientes (38%) muy similar a los hallazgos previos. (<²⁶> El prolapso mitral combinado con dilatación aórtica lo encontramos en 10 pacientes (21%), lo cual es ligeramente mayor que lo encontrado por Spangler (15%).

Se ha reportado que el tamaño ventricular izquierdo es mayor en los pacientes con Síndrome de Marfan y ha sido relacionado con la presencia de insuficiencia valvular mitral o aórtica con significativa sobrecarga de volumen. (33,34) En este estudio la medición del diámetro ventricular izquierdo fue significativamente mayor en los pacientes con Síndrome de Marfan, estando incrementado en 12 pacientes, lo cuál se explica por la presencia en 11(91%) de dilatación aórtica, prolapso mitral e insuficiencia aórtica.

Durante el seguimiento se observó que hubo progresión de la dilatación aórtica en 5/10 de los pacientes que la presentaban inicialmente y apareció en 8/15 que previamente no la presentaban. Esto confirma la evolución natural de esta alteración, tal como ha sido descrita y enfatiza la importancia del seguimiento clínico y ecocardiográfico de todos los pacientes, aunque no tengan alteraciones cardiovasculares inicialmente porque tienen riesgo de desarrollarla.(16)

En pacientes pediátricos, el valor del diámetro aórtico es insuficiente para predecir la ocurrencia de insuficiencia valvular, así como de disección.

Sin embargo la vigilancia debe ser basada en la velocidad de progresión de la dilatación.

Se ha reportado la asociación de Síndrome de Marfan y malformación cardíaca congénita, Crawford encontró la comunicación interauricular(CIA) como la más frecuente. El Habbal encontró la aorta bicúspide en el 9.7%, CÍA 2.7% y tetralogía de faltot en 1.1%. En nuestro estudio encontramos la CÍA en 4%, similar a lo esperado en la población general y la persistencia de conducto arterioso(PCA), estenosis aórtica y aorta bicúspide con estenosis aórtica en 2%, menor a lo esperado en la población general. (23)

CONCLUSIÓN

La ecocardiografía sigue siendo el método ideal para el diagnóstico y seguimiento de las lesiones cardiovasculares en pacientes con Síndrome de Marfan, tanto para pronóstico como para decidir tratamiento quirúrgico; por lo tanto las diferentes mediciones hechas por este medio adecuadas a la superficie corporal de cada paciente será de gran importancia para la detección precoz y el tratamiento oportuno, evitando así complicaciones posteriores.

CUADRO No.1
MEDICIONES ECOCARDIOGRAFICAS COMPARATIVAS

	Síndrome Marfan (n=47)	Normales (n=30)	P
Edad (años)	12.2+4.7	12+2.6	NS
Sexo (M/F)	31/16	19/11	
Superficie corporal	1.24+0.35	1.06+0.3	<0.05
Anillo aórtico (cm)	1.8+0.33	1.45+0.23	<0.01
Anillo aórtico(cm ² m ²)	1.6+0.62	1.47+0.40	NS
Raíz aórtica(cm)	2.8+0.71	1.8+0.41	<0.01
Raíz aórtica(cm ² m ²)	2.4+0.92	1.7+0.40	<0.01
Aorta ascendente(cm)	1.90+0.34	1.92+0.21	NS
Aorta ascendente(cm ² m ²)	1.65+0.70	1.32+0.36	<0.05
Atrio izquierdo(cm)	2.10+0.47	1.9+0.39	NS
Atrio izquierdo(cm ² m ²)	1.78+0.57	1.96+0.45	NS
DSVI*(cm)	5.22+1.91	2.97+1.15	<0.01
DSVI(cm ² m ²)	4.33+1.64	2.88+0.91	<0.01
DDVI**(cm)	8.40+2.72	4.96+1.72	<0.01
DDVI (cm ² m ²)	6.98+2.28	4.82+1.45	<0.01

* DSVI= Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo **
DDVI= Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo

CUADRO No.2
EVOLUCIÓN DE LA DILATACIÓN AÓRTICA EN LOS
PACIENTES CON SINDROME DE MARFAN

	n(%)	Edad de aparición (años)
I.- Con dilatación aórtica Al primer estudio	10(40)	
*sin progresión	5	
*con progresión	5	10.5+2
II.- Sin dilatación aórtica Al primer estudio	15(60)	
*Con aparición subsecuente	6	
*Sin aparición	subsecuente	9 11.5+4.9

BIBLIOGRAFÍA

- McKussick, Víctor A. Hereditary disorder of connective tissue. 4ta Ed. Saint Louis. The C. V. Mosby Company. 1972;6i-223
- Ramírez F, Godfrey M. Marfan Syndrome and related disorder. IrrScriber CR, Beasoder AL, Sly WS, Vaüe D, eds. The metabolic and molecular bases of inherital disease. 7th ed. New York. McGraw Hill. 1993:4a79-94
- Hecgtm Frederick and Rodney K. Beals. New syn drome of congenital contractural arachnodactyly originally described by marfan in 1896. Pediatrics 1972;49:4
- McKussick VA. The cardiovascular aspects of marfan's syndrome: a hereditary disorder of connective tissue. Circulation 1955; 11:321 -42
- Schoenfeld Myron R. Nicolo Paganini, musical magician and marfan mutant?. JAMA 1978;239:1
- Hollister, David W et al. Immunologic abnormalities of the microfibrillar -fiber system in the marfan syndrome. New England Jorunal of Medicine. 1990;323:152-9
- Kainulainen Katarina et al. Location on chromosome 15 of the gene defect causing marfan syndrome. N Engi J Med. 1990;323:935-9
- Child, John S, Perloff Joseph K, Kaplan Samuel. The heart of the matter: Cardiovascular involvement in marfan's syndrome. J Am Coil Cardiol. 1989;14:429-31
- Francke Uta and Heinz Furthmayr. Marfan's syndrome and other disorders of fibrillin. N Engl J Med. 1994;330
- Phomphutkul C, Rosenthal A, Nadas AS. Clinical manifestations of marfan's syndrome in infancy and childhood. Circulation. 1973;47:587-96
- Hirst AE, Gore J. Marfan's syndrome: a review. Prog Cardiovasc Dis 1973;16:187-98
- Gray, Jonathon R and Sarah J. Davies. Marfan syndrome. J Med Genet. 1996;33:403-8
- Lacro Ronald V. Dismorfoiología: Alteraciones del tejido Conectivo. Nadas, Cardiología Pedátrica. Madrid, Mosby. 1994:51-2
- Gruber MA, Grahm TP, et al. Marfan syndrome with contractural arachnodactyly and severe mitral regurgitation in premature infant. J Pediatrics. 1978;93:80-2
- Brown Owen, DeMots Henry, etai. Aortic root difatation and mitral valve prolapse in marfan 's syndrome. Circulation 1975;52:651-7
- Morganroth J, Jones RH, Chen CC, et al. Two-dimensional echocardiography in mitral, aortic and tricúspide valve prolapse. The clinical problem, cardiac nuclear imaging considerations and a proposed standard for diagnosis. Am J Cardiol. 1980;46:1164-77
- Lima SD, Lima JA, et al. Relation of mitral valve prolapse to ventricular size in marfan's syndrome. Am J Cardiol. 1985;55:739-43.

18. Come PC, Fortuin NJ, et al. Echocardiographic assessment of cardiovascular abnormalities in the marfan's syndrome. *Am J Med.* 1983;74:465-74
19. Hirata Kazuhito, Triposkiadis Filippou, et al. The marfan's syndrome: Cardiovascular physical findings and diagnostic correlates. *Am Heart J.* 1992;123:743-52
20. Ripe JM, Angoff G, Sloss LJ, et al. Múltiple floppy valves: An echocardiographic syndrome. *Am JCardiol.* 1979;66:817-24
21. Petitalot JR Chaix AF, Barraine R. Echocardiographic follow-up in Marfan's Syndrome: Mitral, tricuspid and aortic valve prolapse with calcification of patent foramen ovale. *J Clin Ultrasound.* 1986; 14:707-11
22. Roberts WC, Honig HS. The spectrum of cardiovascular disease in the marfan syndrome. A clinico-morphologic study of 18 necropsy patients and comparison to 151 previously reported necropsy patients. *Am Heart J.* 1982;104:115-35
23. El Habbal Magdi. Cardiovascular manifestations of marfan's syndrome in the young. *Am Heart J.* 1992;123:752-7
24. Spangler Richard et al. Echocardiography in marfan's syndrome. *Chest* 1976;69:72-8
25. Dietz, Harry C and Reed E. Pyeritz. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FNB1) in the marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet.* 1995;4:1799-1809
26. Lloyd R Feit. Genetics of congenital heart disease: strategies. *Advances in Pediatrics.* 1998;45:267-88
27. Kielty CM, Davies SJ, Phillips JE, et al. Marfan syndrome fibrillin expression and microfibrillar abnormalities in a family with predominant ocular defects. *J Med Genet.* 1995;32:1-6
28. McGooney MD, et al. Marfan syndrome defective synthesis, secretion and extracellular matrix formation of fibrillin by cultured dermal fibroblasts. *J Clin Invest.* 1992;89:79-86
29. Superti-Furga A, et al. Prenatal diagnosis and a donor splice site mutation in fibrillin in a family with marfan syndrome. *Am J Genet.* 1992;29:875-8
30. Morse RP, Rockenmacher S, Pyeritz RE, et al. Diagnosis and management of infantile marfan syndrome. *Pediatrics.* 1991 ;66:888-95
31. Labadidi Z, Monzón C. Early cardiac manifestations of marfan's syndrome in the newborn. *Am HeartJ.* 1981; 102:943-5
32. Geva T, Sanders SP, Diogenes MS, et al. Two-dimensional and doppler echocardiographic and pathologic characteristic of the infantile marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1990;65:1230-7
33. Geva T, Hegesh J, Frand M, et al. The clinical course and echocardiographic features of marfan's syndrome in children. *Am J Dis Child* 1987; 141:1179-82
34. Marsalesse DL, Moodie DS, Vacante M, et al. Marfan's syndrome: natural history and long-term follow-up of cardiovascular involvement. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:422-8
35. Dervanian R Macé L, Folliguet TA, et al. Surgical treatment of aortic root aneurysm related to marfan syndrome in early childhood. *Pediatr Cardiol.* 1998;19:369-73
36. Glaser J, Withman V, Liebman J. Aortic regurgitation in a young girl with severe form of marfan syndrome. *J Pediatr.* 1973;83:685
37. Crawford ES. Marfan's syndrome: broad spectral surgical treatment cardiovascular manifestations. *Am Surg.* 1983; 198:487-502
38. Ramírez Francisco, et al. The fibrillin-marfan syndrome connection. *BioEssays.* 1993;15:589-94
39. Zahka KG, Hensley C, Glesby M, et al. The impact of medical and surgical therapy on the cardiovascular prognosis of the marfan syndrome in early childhood. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13 (supplA):119A

Los obstáculos son esas cosas que las personas ven cuando dejan de mirar sus metas.

E. Joseph Cosman