



ARTÍCULO REVISIÓN

Algunas consideraciones sobre el síndrome de Marfan ligado al gen FBN1

Some considerations on Marfan syndrome linked to the FBN1 gene

Flor Betzabet Morocho-Quinchuela¹  , **Mauricio Fernando Enriquez-Grijalva**¹ ,
Jeanneth Elizabeth Jami-Carrera¹ 

¹Universidad Regional Autónoma de los Andes. Facultad de Ciencias Médicas, Carrera de Medicina. Ambato, Ecuador.

Recibido: 18 de julio de 2023

Aceptado: 05 de octubre de 2023

Publicado: 20 de diciembre de 2023

Citar como: Morocho-Quinchuela FB, Enriquez-Grijalva MF, Jami-Carrera Algunas consideraciones sobre el síndrome de Marfan ligado al gen FBN1. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2023 [citado: fecha de acceso]; 27(S2): e6299. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6299>

RESUMEN

El Síndrome de Marfan es una enfermedad rara autosómica dominante debida a cambios del gen *FBN1* que se desarrolla con problemas cardiovasculares (se evidencia la dilatación de raíz aórtica), oculares (es propia la luxación del cristalino, aunque lo más recurrente es la miopía) y musculoesqueléticas, fundamentalmente. Su diagnóstico se hace de acuerdo con la escala de Ghent, aunque en el campo de la pediatría no es tan evidente, ya que las manifestaciones clínicas del Síndrome de Marfan aparecen en progreso a lo largo de los años. Por ello, en los niños que no cumplen los criterios diagnósticos no se debe efectuar un diagnóstico definitivo de ninguna otra patología hasta llegar a la edad de 20 años. En estos casos, si el paciente tiene una mutación patogénica del gen *FBN1*, se diagnosticarán temporalmente de Síndrome de Marfan potencial. En cambio, si no tienen una mutación patogénica del gen *FBN1*, se diagnosticarán provisionalmente de enfermedad inespecífica del tejido conectivo.

Palabras clave: Síndrome de Marfan; Aneurisma de la Raíz de la Aorta; Enfermedades Genéticas; Prolapso Válvula Mitral.

ABSTRACT

Marfan syndrome is a rare autosomal dominant disease due to changes in the FBN1 gene that develops with cardiovascular (aortic root dilatation is evident), ocular (lens dislocation is typical, although the most recurrent is myopia) and musculoskeletal problems, mainly. Its diagnosis is made according to the Ghent scale, although in the field of pediatrics it is not so evident, since the clinical manifestations of Marfan syndrome appear in progress over the years. Therefore, in children who do not meet the diagnostic criteria, a definitive diagnosis of any other pathology should not be made until the age of 20 years. In these cases, if the patient has a pathogenic mutation of the FBN1 gene, they will be temporarily diagnosed with potential Marfan syndrome. On the other hand, if they do not have a pathogenic mutation of the FBN1 gene, they will be provisionally diagnosed with nonspecific connective tissue disease.

Keywords: Marfan Syndrome; Aortic Root Aneurysm; Genetic Diseases; Mitral Valve Prolapse.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Marfan fue dado a conocer por primera vez alrededor de unos 100 años atrás por el médico pediatra *Antoine-Bernard de Marfan* en 1896, quien se percató de la asociación de dígitos largos y delgados y otras anomalías esqueléticas en una niña de cinco años.⁽¹⁾

En aquel entonces se le llamaba arnodactilia, por la forma característica de las manos de quienes lo padecían. En 1931 *Henricus Jacobus Marie Weve* demostró que el problema era genético y fue el primero en utilizar el término síndrome de Marfan. En 1955 *Víctor McKusick*, médico norteamericano y pionero de la genética médica, describió el síndrome de Marfan en su monografía titulada: *Trastornos hereditarios del tejido conectivo*. En 1991 se descubrió que el defecto básico en el síndrome se ha asignado a un gen fibrilina-1 alterado (FBN1) en el cromosoma 15q21.1, constituyendo la fibrilina, una proteína esencial para la formación de fibras elásticas del tejido conectivo.^(2,3)

Este trastorno aparece descrito dentro de algunos síndromes con talla alta disarmónica, por la presencia de signos dismórficos o de asimetrías entre los segmentos corporales asociados a macrosomía. De estos se realiza el diagnóstico diferencial pues, pueden aparecer con macrosomía al nacer, dentro de estos los hiperinsulinismos (ya sean persistentes o los transitorios de los hijos de madre con diabetes), el síndrome de Becwith-Wiedemann (por mutación que conlleva hiperexpresión del factor decrecimiento análogo a la insulina (IGF) o el síndrome de Sotos (macrosomía asociada a gigantismo cerebral) ya que ellos cuyo hipercrecimiento aparece ya a partir de los dos a tres años de edad, como el síndrome de Marfan, el de Klinefelter (47XXY), el de la superhembra (47,XXX), la polisomía 47XYY, entre otros.⁽³⁾

Algunos estudios indican que este síndrome es un problema genético autosómico dominante y que basta heredar una sola copia del gen con la mutación para que el síndrome se manifieste. Sin embargo, existe la posibilidad de enfermar del síndrome por una mutación espontánea (caso nuevo), como sucede en el 25 % de los casos estudiados. Se ha evidenciado que este gen tiene una amplia variabilidad genética, se han registrado 1847 cambios tanto benignos como

patológicos y 1096 variantes proteicas hasta el momento; han sido algunas de ellas únicas por grupo familiar.^(1,2,4)

Su incidencia es de 1 en 5 000- 10 000 recién nacidos, afecta por igual a ambos sexos. Se trata de una enfermedad multisistémica, cuyos principales rasgos clínicos ocurren a nivel esquelético, ocular y cardíaco. Generalmente, el problema esquelético es la primera señal de la enfermedad y puede incluir una dolicoostenomelia (longitud excesiva de las extremidades), talla grande, arnodactilia, hiper movilidad articular, escoliosis, protrusión del acetábulo, deformidad torácica con pectus carinatum o excavatum, dolicocefalia, hiperlaxitud articular o hipoplasia malar. La afectación oftalmológica lleva a una ectopia o luxación del cristalino y/o una miopía axial. Asimismo, pueden darse signos cutáneos (estrías atróficas), riesgo de neumotórax y ectasia dural. Para el diagnóstico de síndrome de Marfan en pacientes sin antecedentes familiares 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.

En adultos puede causar una variedad de problemas cardiovasculares, incluyendo aneurismas aórticos, disecciones aórticas, regurgitación aórtica, prolapso de la válvula mitral y endocarditis. Los pacientes con síndrome de Marfan deben someterse a pruebas de diagnóstico por imágenes regulares, como ecocardiogramas, para detectar estos problemas. Además, los adultos con síndrome de Marfan pueden experimentar una variedad de aspectos psicológicos y sociales relacionados con la enfermedad. Otro problema común en los adultos con síndrome de Marfan es el neumotórax (colapso pulmonar), que puede ocurrir debido a la debilidad en las paredes de los sacos de aire de los pulmones.⁽⁵⁾

Bibliografía de esa parte?

A medida que se desarrolle la ponencia, se pretende añadir información que conceptualice claramente la problemática y su abordaje desde el área médica en la actualidad, y ponerla a disposición del personal de salud, los profesionales y los pacientes por ser algo nuevo, con relación al tema, se podrá diferenciar las variaciones tanto fisiológicas como patológicas de dicho síndrome.

MÉTODOS

Esta ponencia está orientada al estudio del síndrome de Marfán y sus consecuencias los seres humanos. Para realizarlo se utilizó una metodología tipo descriptiva, con un enfoque documental, es decir, revisar fuentes disponibles en la red, como Elsevier, Clinical key, biblioteca vital de la salud. Entre otras revistas de importancia con contenido oportuno, relevante desde el punto de vista científico para dar respuesta a lo tratado en el presente artículo y que sirvan de inspiración para realizar otros proyectos. Las mismas pueden ser consultadas al final, en la bibliografía. La investigación bibliográfica ha sido seleccionada en base a los parámetros de la actualización de las fuentes a lo largo del trabajo. Todas las referencias bibliográficas están orientadas a sustentar la calidad científica de la ponencia sobre el síndrome de Marfán.

RESULTADOS

El síndrome de Marfan es un problema genético autosómico dominante que afecta las fibras elásticas del tejido conectivo y una red de microfibrillas ricas en fibrilina 1 codificada por el gen FBN1 en el cromosoma 15q21. 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.

Se han descrito más de 500 mutaciones de este gen, casi todas son únicas para un individuo o familia afectada, generando un defecto hereditario de la fibrilina, formación de fibras elásticas anormales, con la consiguiente disfunción de los tejidos que la poseen. También la fibrilina normal inhibiría el crecimiento de los huesos largos y que las fibras elásticas a través de su tensión controlarían el crecimiento de éstos, es decir, al existir una alteración en estas estructuras se produciría el crecimiento óseo exagerado propio de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El síndrome de Marfan es un desorden hereditario del tejido conectivo que se produce por defectos de la glucoproteína extracelular fibrilina, principal componente de las microfibrillas sobre las que se depositan las moléculas de tropoelastina para formar las fibras elásticas. Las fibras elásticas confieren a los tejidos capacidad de estirarse y retornar a su posición original; se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo, pero abundan en las paredes de los vasos de gran calibre, dermis, pulmón, ciertas estructuras del ojo, pabellón auricular, ligamentos y epiglotis; por lo tanto, los defectos en la fibrilina producen fibras elásticas anormales que repercuten en la función de estos órganos.

La fibrilina se codifica por dos genes distintos: El gen FBN-1 y el FBN-2 situados en los cromosomas 15q21 y 5q3, respectivamente. En el síndrome de Marfan se producen mutaciones del gen FBN-1.⁽⁵⁾ Se han descrito alrededor de 200 mutaciones en el gen FBN-1, de las cuales 20 % son mutaciones sin sentido, 10 % alteran el sitio de corte y empalme y aproximadamente 70 mutaciones únicas son puntuales, sustituciones de sentido equivocado,⁽⁶⁾ lo cual se traduce en una variedad de fenotipos que van desde la ectopia lentis aislada (subluxación del cristalino), hábito marfanoide, aneurismas de la aorta ascendente, síndrome de Marfan clásico, hasta formas neonatales e incluso letales. Dependiendo de la mutación, se observa variación en la severidad del padecimiento; sin embargo, las formas neonatales están asociadas a mutaciones específicas en dos puntos calientes dentro del gen FBN-1, que comprenden mutaciones de sentido equivocado en los exones 24-27 y mutaciones que causen pérdida del exón 31 ó 32.

Las formas letales casi siempre son heterocigotos compuestos. De tal manera que algunos autores proponen el término de desórdenes microfibrilares a aquellos que afectan microfibrillas con fibrilina sin expresión clínica trascendente, y fibrilopatías a entidades con anomalías de la fibrilina 1 y 2 que se manifiestan como síndrome de Marfan, arnodactilia contractual congénita y formas de aneurisma disecante de aorta ascendente.⁽⁶⁾

Hasta 85 % de los casos son familiares con carácter autosómico dominante, el resto son formas esporádicas secundarias a mutaciones nuevas, ya que se han descrito formas neonatales de síndrome de Marfan sin historia familiar.^(7,8) También se han descrito casos de síndrome de Marfan que coexisten con otras entidades como la espondilitis anquilosante,⁽⁹⁾ mesotelioma maligno,⁽¹⁰⁾ y síndrome de Turner,⁽¹¹⁾ sin asociación entre éstos.

Las alteraciones esqueléticas que se manifiestan en el síndrome de Marfán confieren el fenotipo característico de este tipo de pacientes. Los sujetos

son de estatura alta, principalmente debido a la gran longitud de las extremidades inferiores, dolicocefalos con eminencias frontales prominentes, tórax deforme con pectus excavatum o tórax en quilla, los dedos de las manos y pies son largos y delgados (aranodactilia). Se han descrito varias anomalías de la columna vertebral como cifosis, escoliosis, deslizamiento de los cuerpos vertebrales que afectan principalmente los segmentos lumbares, alteraciones que son fácilmente apreciables por estudios de imagen en los que se observa atenuación de pedículos y ensanchamiento de los espacios interpediculares debido a anomalías del crecimiento o a la presencia de ectasia dural.⁽¹²⁾ La ectasia dural se produce por aumento del diámetro del saco dural, principalmente entre L3-S1, y es un marcador de síndrome de Marfán con una sensibilidad del 95 % y especificidad del 98%,^(13,14,15) que se traduce clínicamente en la mayoría de los casos con dolor lumbar.⁽¹⁶⁾ (figuras 1,2,3,4)



Fuente: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/download/970/868/3045>

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



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



Fig. 3 Pie plano bilateral, hallux valgus.

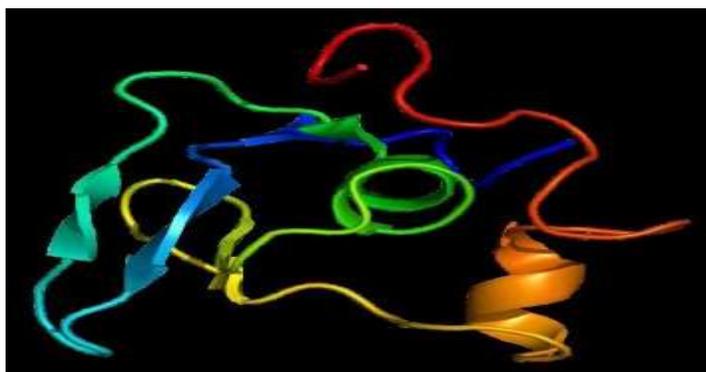


Fig. 4 estructura tridimensional, cromosoma nº 15q21.1

Las alteraciones cardiovasculares son las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el síndrome de Marfán, la principal afección es la dilatación de la raíz y la porción ascendente de la aorta por el defecto estructural de su pared que se puede complicar con disección aneurismática y extenderse en sentido descendente a lo largo de la aorta torácica, abdominal, hasta las arterias ilíacas, finalmente puede ocurrir ruptura del aneurisma y muerte.⁽¹⁷⁾

Estas alteraciones pueden diagnosticarse en forma temprana por ecocardiografía; sin embargo, estos hallazgos no son exclusivos del síndrome de Marfán ya que pueden también presentarse por hipertensión. Algunos estudios por ecocardiografía sugieren que hay una relación lineal entre el área de superficie corporal de un sujeto con síndrome de Marfán y el diámetro de la raíz de la aorta. En el corazón, la lesión más frecuente es el prolapso de la válvula mitral que junto con la elongación de las cuerdas tendinosas provocan la insuficiencia mitral; menos común es la afección de la válvula tricúspide.

Pocos casos pueden ser asintomáticos o no tener manifestaciones cardiovasculares como se vio en un estudio por ecocardiograma en el que se encontró un 0,26 % de incidencia de dilatación aórtica por síndrome de Marfán en atletas jóvenes asintomáticos de estatura alta. En el ojo, la alteración más característica, aunque no siempre presente, es la subluxación bilateral del cristalino hacia arriba y afuera (ectopia lentis) que provoca defectos visuales, menos comúnmente se puede presentar queratocono bilateral.

Para resumir y debido a su implicancia en morbi mortalidad, afecciones cardiovasculares más importantes asociadas con el síndrome de Marfan incluyen:

1. Aneurisma aórtico: La localización de la enfermedad, se concentra específicamente a nivel de la raíz aórtica, que provoca dilatación aneurismática, regurgitación aórtica y disección, es la principal causa de morbilidad y mortalidad.⁽¹⁷⁾ Justamente por este motivo, las guías de aorta torácica del American College of Cardiology/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery de 2010, recomiendan la realización de ecocardiografía en el diagnóstico inicial y a los seis meses para evaluar la raíz aórtica y la aorta ascendente.
2. Disección aórtica: es una complicación grave del aneurisma aórtico en la que la pared de la aorta se separa, lo que puede causar dolor torácico intenso, insuficiencia cardíaca y, en casos graves, la muerte. La disección generalmente comienza justo por encima de los orificios coronarios y con la posibilidad de extenderse por toda la longitud de la aorta.⁽¹⁸⁾
3. Regurgitación aórtica: es un trastorno en el que la válvula aórtica no cierra correctamente, lo que permite que la sangre fluya de vuelta al corazón, que finalmente puede desencadenar en insuficiencia cardíaca y otros problemas graves.
4. Prolapso de la válvula mitral secundaria/funcional: Es más prevalente en pacientes con síndrome de Marfan. Este proceso patológico puede afectar todo el complejo valvular mitral (valvas, cuerdas, anillo mitral). La lesión valvular macroscópica distintiva consiste en el exceso de tejido de las valvas mitrales que provoca el plegamiento y el encapotado que afecta a uno o más segmentos de una o ambas valvas. Con respecto a las cuerdas tendinosas, se presentan alargadas, con resistencia reducida y consecuentemente con probabilidad de romperse. El anillo suele encontrarse dilatado y con frecuencia separado de su soporte miocárdico normal, provocando una expansión anular durante la sístole que empeora la insuficiencia mitral resultante en estos pacientes. De las estructuras que se conservan, destacan los músculos papilares, mismos que suelen tener una estructura normal.^(18,19)

Las lesiones en el riñón son poco frecuentes y pueden deberse a cambios vasculares característicos del síndrome de Marfan en las arterias renales que se manifiestan como hipertensión renovascular, o por incremento focal y segmentario de la matriz mesangial que se manifiesta con microhematuria y proteinuria. Histológicamente, la lesión constante en los vasos de gran calibre es la degeneración quística de la túnica media debido a la fragmentación de las fibras elásticas que producen espacios llenos de material extracelular amorfo. En las válvulas cardíacas, sobre todo la mitral, se puede observar degeneración mixomatosa de la matriz.

Genéticamente el síndrome de Marfan es una enfermedad que afecta principalmente a la composición química del tejido conectivo, cuya función es sustentar y asistir en el crecimiento de las células que conforman el organismo. Está caracterizado por una anormal composición química del tejido conectivo, cuyos componentes esenciales son proteínas fibrosas, proteoglicanos y proteínas de adhesión (colágeno, elastina, fibrilina, fibronectina, laminina) y otras que provienen de los fibroblastos, los cuales se pueden diferenciar en condroblastos y osteoblastos.

El cambio radica fundamentalmente en la fibrilina, proteína esencial para que la elastina forme fibras elásticas del tejido conjuntivo, otorgándole resistencia y maleabilidad al tejido. La composición anormal de la fibrilina se origina por un cambio de los genes en los cromosomas y pero no es mucho que se ha descubierto la importancia del factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) en el origen de esta patología genética.

En 1986 se identificó la fibrilina 1 como el principal componente de la matriz extracelular presente en todos los tejidos con manifestaciones fenotípicas del trastorno y en 1991 se relacionó el gen de la fibrilina 1 (FBN1) con el síndrome de Marfan, describiéndose personas con una mutación en el mencionado gen (R239P). Este suceso permitió integrar la genética en el estudio de pacientes con este desorden genético, llegando en 1996 a incluir la identificación de una mutación en FBN1 como criterio mayor en el diagnóstico del síndrome.

Desde entonces se han identificado más de 1700 mutaciones en el gen FBN1 relacionadas con el síndrome de Marfan que se clasifican en cinco grupos: mutaciones con cambio de sentido, mutaciones que introducen un codón de terminación prematura, mutaciones que afectan los lugares de ensamblaje, deleciones multiexónicas y pequeñas deleciones o inserciones que no afectan al marco de la lectura. Además, se han identificado otros genes relacionados con la enfermedad con fenotipos muy parecidos al síndrome de Marfan con los que es necesario realizar un diagnóstico diferencial como el TGFBR 1 y 2 (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2)

El síndrome de Marfan se hereda siguiendo una herencia autosómica dominante, por tanto, el riesgo de que el hijo de un padre afectado o de una madre afectada tenga la enfermedad es del 50 %. El 75 % de las personas afectadas por el SM tienen a uno de sus padres afectado y solo un 25-30 %, presentan una mutación de novo o espontánea que se suele dar durante la replicación celular previa a la división celular en el oocito o aparece en un gameto. La penetrancia en el síndrome de Marfan es prácticamente del 100 %, entendiéndose por penetrancia el porcentaje de portadores de la mutación que manifiestan el fenotipo a una determinada edad.

Los síntomas que presentan los pacientes con síndrome de Marfan muy distintos, y pueden darse desde el nacimiento o ir apareciendo a lo largo de la vida. La sospecha diagnóstica se suele fundamentar en los hallazgos físicos. Existen tres formas de presentación relacionadas estrechamente con la edad:

Marfan neonatal: se trata de un tipo menos frecuente y más grave de la enfermedad. La causa de muerte en estos pacientes son las alteraciones valvulares que presentan, a diferencia de otras edades en las que predomina la afectación aórtica. Suele producirse la muerte durante el primer año de vida por insuficiencia cardíaca.

Marfan Infantil: este tipo según los estudios genéticos aparecen en la edad media de 11,4 años en los casos esporádicos y de 7,3 en los casos familiares. La edad de aparición de las lesiones extracardíacas en niños se describe en la Tabla 1 y anexo.

Tabla 1. Edad de aparición de las lesiones extracardiacas en niños.

1. Aracnodactilia: desde recién nacido
2. Pie plano: desde 2-3 años
3. Alteraciones faciales: desde los 3-4 años
4. Paladar ojival: desde 3-4 años
5. Escoliosis: - Edad menor: 14 meses - Edad media: 7 años - Edad más frecuente: 10-14 años
6. Deformidad tórax: - Edad menor: 18 meses - Edad máxima: pubertad
7. Ectopia lentis: desde los 6 a 14 años
8. Miopía severa: desde los 10 años
9. Estrías: desde los 11 a los 14 años

Fuente: Elaboración propia

La dilatación de aorta se presenta a una edad media de 11 años y como manifestación asociada presenta retardo de la marcha y trastorno del aprendizaje.

Marfan clásico: esta clase es la más frecuente y reconocida y se presenta en niños, adolescentes y adultos. Sus rasgos característicos se evidencian en los criterios revisados de Genth.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Marfan no tiene cura. Los síntomas que se manifiestan en cada paciente pueden ser muy diferentes, pero se ven afectadas las estructuras del sistema cardiovascular, musculo esquelético y ocular. Es fundamental el tratamiento oportuno para prevenir complicaciones graves en los pacientes, ya que se debe tratar juntamente con varios especialistas en genética, cardiología y Medicina interna para realizar un correcto manejo de estos pacientes. En conclusión, el diagnóstico del síndrome de Marfan generalmente implica una combinación de evaluación clínica y pruebas genéticas. Si bien actualmente no existe una solución definitiva para el síndrome de Marfan, hay opciones de tratamiento disponibles para ayudar a controlar los síntomas y prevenir o retrasar la aparición de complicaciones. Estos pueden incluir medicamentos, cirugía y modificaciones en el estilo de vida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshetty L, Kuszyk BS, Zinreich SJ. Dural ectasia is associated with back pain in Marfan syndrome. Spine[Internet]. 2020[citado 12/02/2022]; 25(12): 1562-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10851107/>
2. Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshetty L, Rose PS et al. Dural ectasia in the Marfan's syndrome: MR and CT findings and criteria. Genet Med[Internet]. 2020[citado 12/02/2022]; 2(3): 173-179. Disponible en: [https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(21\)00242-2/pdf#:~:text=Results%3A%20Major%20criteria%20include%3A%20\(,2%20minor%20criteria%20are%20present.](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(21)00242-2/pdf#:~:text=Results%3A%20Major%20criteria%20include%3A%20(,2%20minor%20criteria%20are%20present.)
3. Bisconti M, Bisetti A, Bididi P. Malignant mesothelioma in subjects with Marfan's syndrome and Ehlers-Danlos syndrome: Only an apparent association? Respiration[Internet]. 2020[citado 12/02/2022]; 67(2): 223-228. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10773800/>
4. Bresters D, Nikkels PG, Meijboom EJ, Hoorntje TM, Pals G, Biemer FA. Clinical, pathological and molecular genetic findings in a case of neonatal Marfan syndrome. Acta Paediatr[Internet]. 1999[citado 12/02/2022]; 88(1): 98-101. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10090557/>
5. Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN-1) in the Marfan's syndrome. Hum Mol Genet[Internet]. 1995[citado 12/02/2022]; 4: 1799-809. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8541880/#:~:text=Mutations%20in%20FBN1%20p,roduce%20Marfan,du%20to%20mutations%20in%20FBN2.>
6. Fietta P, Manganelli P. Coexistent Marfan's syndrome and ankylosing spondylitis: A case report. Clin Rheumatol [Internet]. 2001[citado 12/02/2022]; 20: 140-142. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11346228/>
7. Furthmayr H, Francke U. Ascending aortic aneurysm with or without features of Marfan's syndrome and other fibrillinopathies: new insights. Semin Thorac Cardiovasc Surg[Internet]. 1997[citado 12/02/2022]; 9(3): 191-205. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9263339/>
8. Kornbluth M, Schnitther I, Eyngorina I, Gasner C, Liang DH. Clinical outcome in the Marfan's syndrome with ascending aortic dilatation followed annually by echocardiography. Am J Cardiol[Internet]. 2019[citado 12/02/2022]; 84(6): 753-755. Disponible en: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(99\)00430-0/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(99)00430-0/fulltext)
9. Manchola A, Gran F, Teixidó G, López F, Rosés F, Sabaté A. Síndrome de Marfán y síndrome de Loeys-Dietz en la edad pediátrica: experiencia de un equipo multidisciplinar. Rev Esp Cardiol[Internet]. 2018[citado 12/02/2022]; 71(7): [aprox. 5p.]. Disponible en: <https://www.revespcardiolo.org/es-sindrome-marfan-sindrome-loeys-dietz-edad-articulo-S0300893217302269>
10. McKusick VA. The defect in Marfan's syndrome. Nature 2018; 325: 279.

11. Ng DK, Chau KW, Black C, Thomas TM, Mak KL, Boxer M. Neonatal Marfan's syndrome: a case report. *J Pediatr Child Health*[Internet]. 1999[citado 12/02/2022]; 35(3): 321-323. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10404462/>
12. Oosterhof T, Groenink M, Hulsmans FJ, Mulder BJ, Van der Wall EE et al. Quantitative assessment of dural ectasia as a marker for Marfan's syndrome. *Radiology*[Internet]. 2001[citado 12/02/2022]; 220(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiology.220.2.r01au08514>
13. Padilla RA. Tejido conectivo. En: Padilla RA. Atlas de histología, tu ayudante personal. 2da ed. La Paz, Bolivia: Sagitario,1999; 17.
14. Robinson PN, Booms P. The molecular pathogenesis of the Marfan's syndrome. *Cell Mol Life Sci*[Internet]. 2001[citado 12/02/2022]; 58(11): 1698-1707. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11706995/#:~:text=Mutations%20in%20the%20gene%20for,and%20homeostasis%20of%20elastic%20fibers.>
15. Sponseller PD, Ahn UN, Nallamshetty L, Rose PS, Kuszyk BS, Fishman EK. Osseous anatomy of the lumbosacral spine in Marfan's syndrome. *Spine*[Internet]. 2000[citado 12/02/2022]; 25(21): 2797-2802. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00007632-200011010-00012>
16. Thaurin RC, De Monleon JV, Nivelon CA, Huet F. Association of Marfan's syndrome and Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*[Internet]. 2001[citado 12/02/2022]; 14(9): 1661-1663. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11795658/>
17. Lucas RV, Edwards JE. The floppy mitral valve. *Current problems in cardiology*[Internet]. 1984[citado 12/02/2022]; 7(4): 1-48. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0146-2806\(82\)90016-0](https://doi.org/10.1016/0146-2806(82)90016-0)
18. Cole WG, Chan D, Hickey AJ, Wilcken DE. Collagen composition of normal and myxomatous human mitral heart valves. *The Biochemical journal*. [Internet]. 1984[citado 12/02/2022]; 219(2): 451- 460. Disponible en: <https://doi.org/10.1042/bj2190451>
19. Pitcher A, Spata E, Emberson J, Davies K, Halls H, Holland L, et al. Angiotensin receptor blockers and β blockers in Marfan syndrome: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2022 [citado el 03/04/2023]; 400(10355): 822-31. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736\(22\)01534-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736(22)01534-3/fulltext)

ANEXO

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 reducida o ratio envergadura y estatura elevado (<1.05) 4. Signos del pulgar y muñeca positivos 5. Escoliosis (20°) o espondilolisis 6. Extensión del codo reducida (<170°) 7. Desplazamiento medial del maléolo interno causando pie plano 8. Protusión 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 maxilar, enoftalmos, retrognatia, fisura palpebral baja]
Ocular	Ectopia lentis	Al menos dos de los siguientes criterios menores: 1. Cornea anormalmente aplanada. 2. Aumento de la longitud axial del globo ocular. 3. Hipoplasia del iris o de músculo ciliar, provocando miopía 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	Ninguna	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Neumotorax espontáneo 2. Bulas apicales
Tegumentos	Ninguna	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Estrías marcadas en ausencia de variaciones ponderales importantes, embarazo o estrés repetido. 2. Heria recurrente o inusual.
Dura	Ectasia dural lumbosacra	Ninguna

Para el diagnóstico de síndrome de Marfan 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.