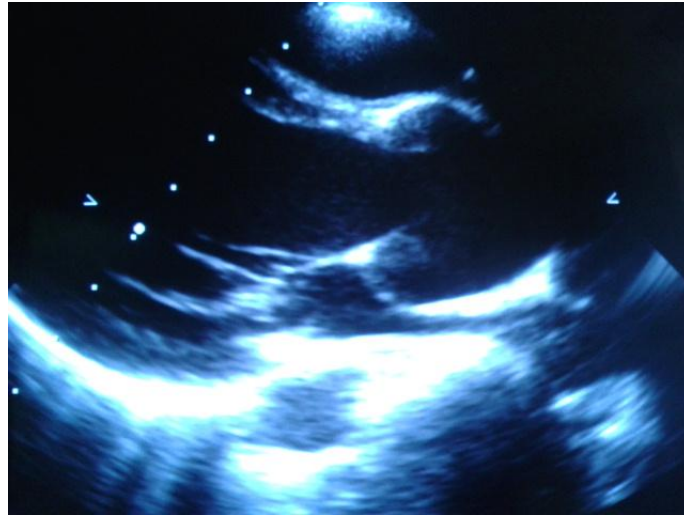


[Protocolo de seguimiento cardiológico del paciente con Síndrome de Marfan]



[Módulo Cardiología pediátrica]

Autores:

Ana Fernández Bernal e Ismael Martín de Lara

Fecha de elaboración: Marzo de 2015.

Fecha de consenso e implementación: Marzo de 2015.

Fecha prevista de revisión: 3 años (o actualización previa relevante).

Nivel de aplicación: R3

El síndrome de Marfan (SMF) es una enfermedad rara (prevalencia 1/3000-5000 individuos) con herencia autosómica dominante y penetrancia extremadamente alta. El 75% de los pacientes tiene un familiar afecto y hasta un 25% de los casos son esporádicos. En el 90-93% está causada por mutaciones en el gen *FBN1* y en un 10% de los casos en el gen *TGFBR2*. El gen *FBN1* codifica para la fibrilina, proteína de la matriz extracelular de tejidos elásticos y no elásticos. Este trastorno del tejido conectivo tiene expresión clínica en el sistema cardiovascular, ocular, musculoesquelético, pulmonar, cutáneo y SNC.

Clásicamente se ha diagnosticado el SMF en base a los criterios de Ghent establecidos en 1996, que comprenden un conjunto de signos clínicos mayores y menores. No obstante, la variabilidad clínica inter e intrafamiliar, la presencia de alguno de estos signos de forma aislada en población general o en otras colagenopatías y la imposibilidad de aplicar estos criterios a la población pediátrica (puesto que son manifestaciones edad-dependiente) provocaba errores diagnósticos. En el año 2010 un panel de expertos internacional revisó estos criterios enfatizando en la importancia de las manifestaciones cardiovasculares, siendo los hallazgos cardinales la presencia de enfermedad aórtica y la ectopia lentis.

La enfermedad aórtica es la afectación cardiovascular principal en SMF y consiste en la dilatación aneurismática de la raíz, que conduce a insuficiencia aórtica y disección, siendo la principal causa de morbimortalidad en el SMF. La dilatación aórtica se encuentra en aproximadamente el 50% de los niños afectados y progresa con el tiempo. Afecta inicialmente a los senos de Valsalva y el pronóstico empeora a mayor extensión distal. La ecocardiografía transtorácica es una técnica útil para la monitorización de la afectación de la raíz aórtica. Se debe realizar en el momento del diagnóstico, a los seis meses y un para determinar la velocidad de crecimiento.

Otras formas de afectación cardiovascular son: prolapso de ambas válvulas A-V con insuficiencias valvulares, dilatación de arteria pulmonar y arritmias por trastornos de la repolarización (LQTc).

La instauración de un tratamiento médico precoz, la restricción de la actividad física y la cirugía electiva de la raíz aórtica han conseguido reducir la mortalidad

Criterios diagnósticos de Ghent revisados para SMF

Diagnóstico definitivo de SMF (uno de los siguientes)

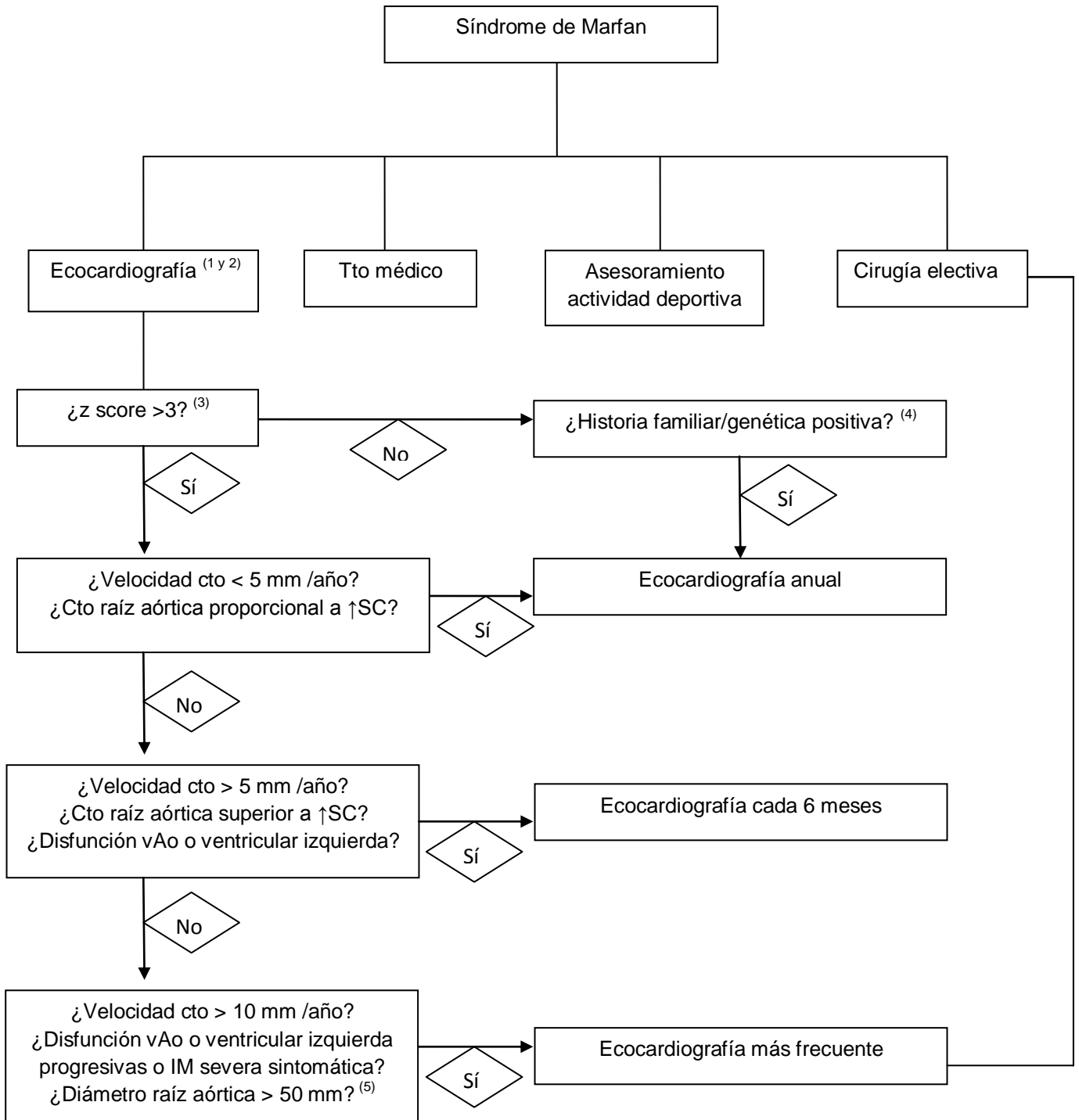
- Raíz aórtica z score ≥ 3 y ectopia lentis
- Raíz aórtica z score ≥ 3 y mutación causal FBN1
- Raíz aórtica z score ≥ 3 y score clínico ≥ 7
- Ectopia lentis y mutación causal FBN1
- Historia familiar positiva de SMF y ectopia lentis
- Historia familiar positiva de SMF y score clínico ≥ 7
- Historia familiar positiva y raíz aórtica z score ≥ 3

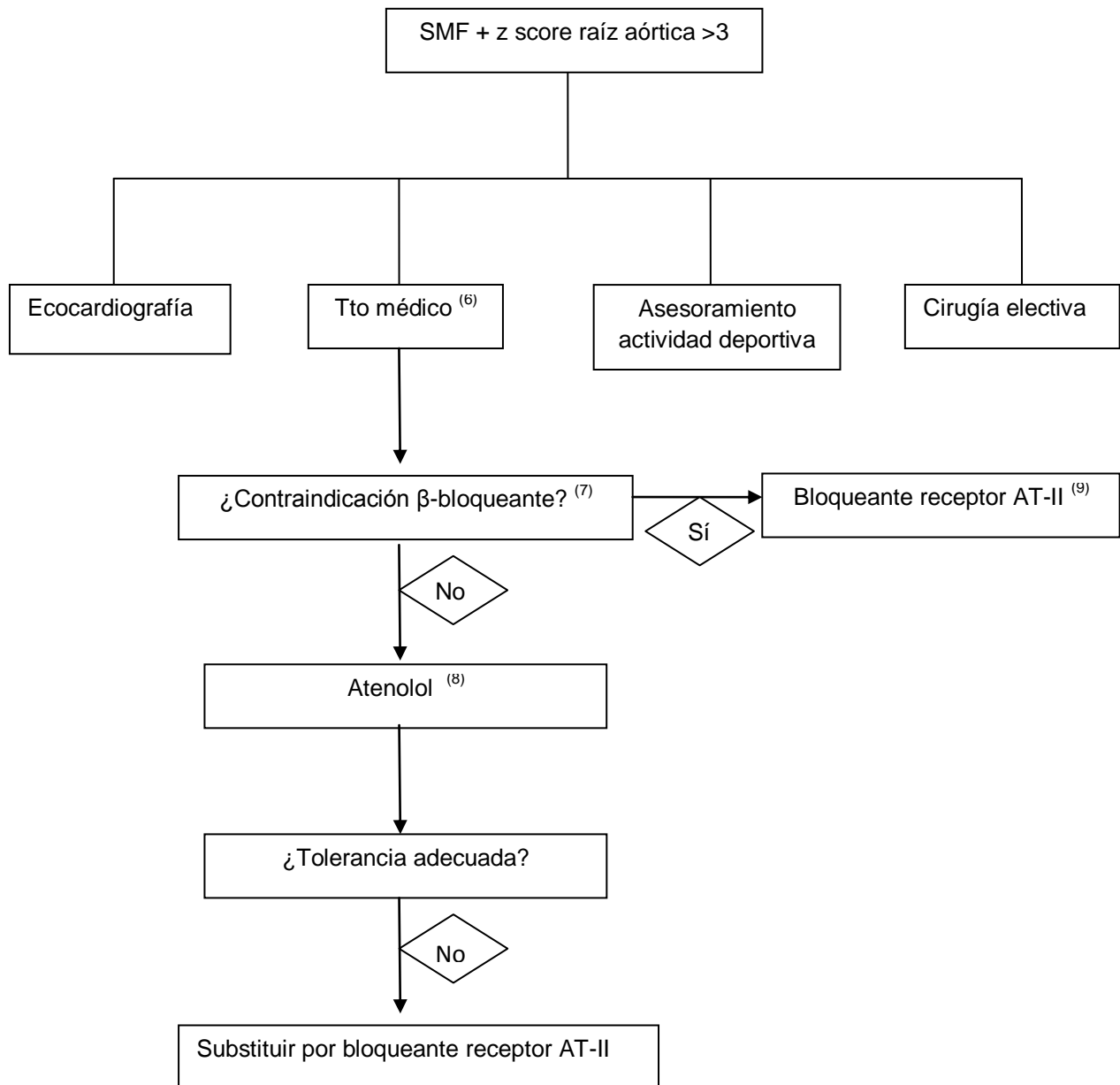
Diagnóstico de SMF potencial

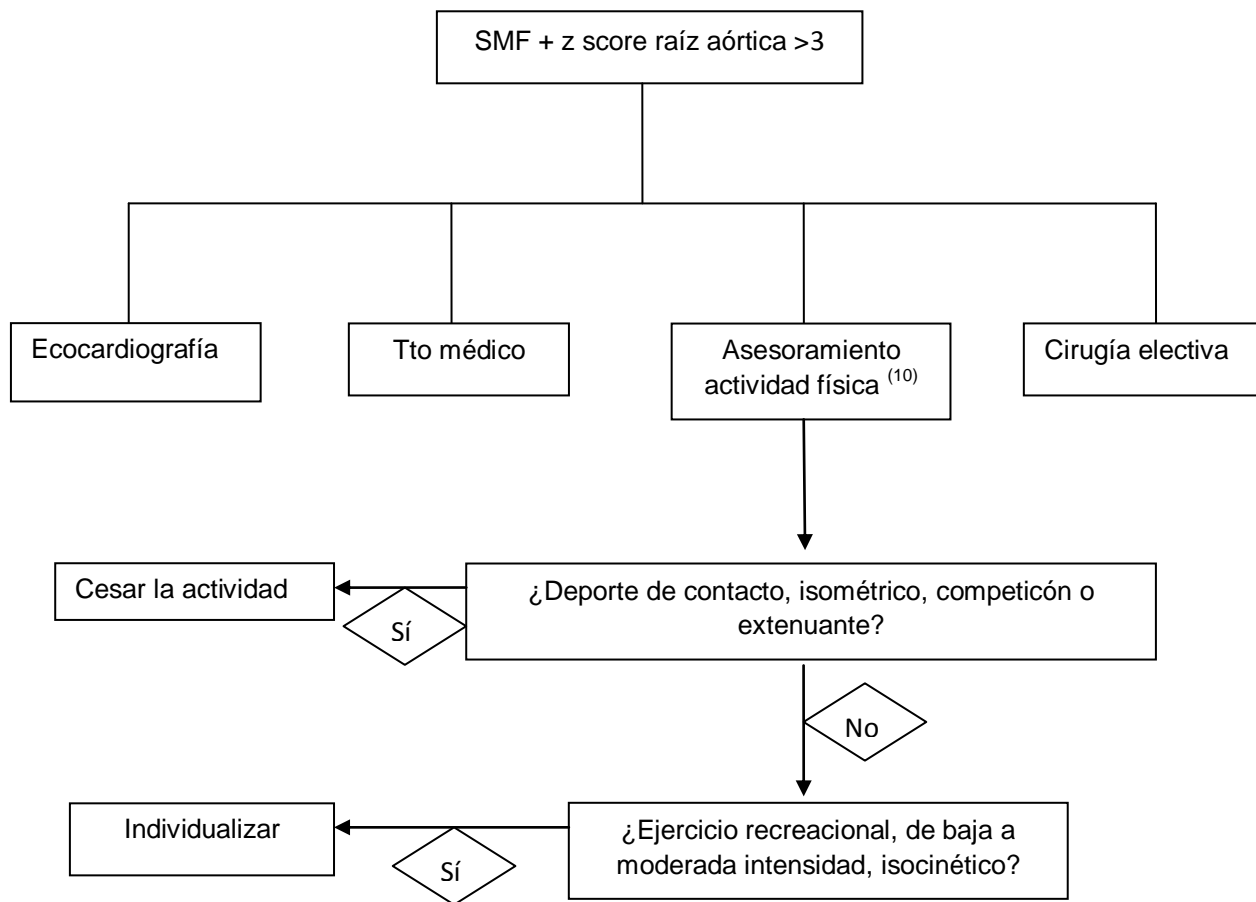
- Mutación en FBN1 y raíz aórtica z score < 3

Score clínico de la afectación sistémica para los criterios revisados de la nosología Ghent (se precisa una puntuación de 7 del total de 20 puntos):

Signo clínico	Puntuación
- Signo de la muñeca y el pulgar	3
- Signo de la muñeca o el pulgar	1
- Pectus carinatum	2
- Pectus excavatum o asimetría torácica	1
- Deformidad del retropie	2
- Pies planos	1
- Neumotórax	2
- Ectasia dural	2
- Protusión acetabular	2
- Relación segmento superior/inferior reducida o relación brazo/altura aumentada y escoliosis no severa	1
- Escoliosis o cifosis toracolumbar	1
- 3 de los siguientes hallazgos craneofaciales: (dolicocefalia, enoftalmos, pliegue palpebral descendente, retrognatia, hipoplasia malar)	1
- Estrías cutáneas	1
- Miopía > 3 dioptrías	1
- Prolapso de la válvula mitral	1







Contact/collision high potential: Strenuous	Basketball, boxing, field hockey, football, ice hockey, lacrosse, martial arts, rodeo, skiing (water), soccer, wrestling
Contact limited: Strenuous	Baseball, bicycling (intense), gymnastics, horseback riding, skating (ice & roller), skiing (downhill & cross-country), softball, squash, volleyball
Noncontact: Strenuous	Aerobic dancing (high impact), crew, running (fast), weightlifting
Noncontact: Moderately strenuous	Aerobic dancing (low impact), badminton, bicycling (leisurely), jogging, swimming (leisurely), table tennis, tennis
Noncontact: Non-strenuous	Golf, bowling, walking

- (1) Al momento de diagnóstico, a los 6 meses y al año para determinar la velocidad de crecimiento. Técnica: desde eje largo, paralelo al plano de la válvula aórtica y perpendicular al eje de flujo, en sístole y, en menores de 20 años, mediante la técnica de borde interno a borde interno. Realizar tres mediciones y seleccionar el máximo valor medido.
- (2) Si existe mala ventana ecocardiográfica, dudas sobre la precisión de las medidas o sospecha de afectación a nivel de aorta torácica, valorar realización de ETE, TAC o RMN.
- (3) Calcular el z score (número de desviaciones estándar que se aleja de media para su edad y superficie corporal). Se define dilatación de la raíz cuando el z score es ≥ 3 en menores de 20 años o ≥ 2 en adultos. Se debe utilizar una calculadora de z score (<http://www.marfan.org>, The Marfan Foundation).
- (4) En caso de que el paciente no tenga dilatación de raíz aórtica y no exista historia familiar o genética positiva, se realizará control ecocardiográfico cada 2-3 años.
- (5) Medida en valor absoluto del diámetro externo de la raíz aórtica recomendadas para realización de cirugía electiva por las guías de la ACC/AHA/AATS del 2010 para adultos. En niños no está claramente definido un diámetro en valor absoluto que sirva para determinar la periodicidad del estudio ecocardiográfico o que establezca la indicación de cirugía electiva. Hasta un 15% de pacientes SMF tiene una disección aórtica con diámetro < 50 mm. Una estrategia recomendada para determinar los pacientes en riesgo de ruptura con diámetro < 50 mm es determinar el valor del cociente entre el área transversal máxima de la raíz aórtica (cm²) y la altura del paciente (m). Si es > 10 , la cirugía electiva es razonable.
- (6) Las guías sobre el manejo de la patología de aorta torácica publicadas en el 2010 por ACA/AHA/AASST recomiendan el tratamiento con beta bloqueantes como standard en adultos con SMF y dilatación de la raíz aórtica (nivel evidencia 1B = está recomendado, indicado, se ha demostrado que es beneficioso). En niños, aunque los datos no son concluyentes, también se debería considerar su uso (nivel de evidencia 2C = la utilidad de esta recomendación es desconocida, incierta, no bien establecida). El beta bloqueante disminuye la contractilidad miocárdica, la presión del pulso y mejora las propiedades elásticas de la aorta.
- (7) Cardíacas: Absolutas: bradicardia severa, IC descompensada, BAV 2^o-3^o grado, enfermedad del seno, shock cardiogénico. Relativas: IC compensada, cardiomegalia severa, angina Prinzmetal, tto concomitante con verapamilo. Respiratorias: Absolutas: asma o broncoespasmo severo, EPOC. Relativas: asma o broncoespasmo leve. SNC: Absoluta: depresión severa. Relativa: tratamiento con psicotropos. Sistema circulatorio periférico: Absolutas: Gangrena, necrosis cutánea isquémica, claudicación intermitente severa o progresiva, fenómeno de Raynaud. Endocrinas: Relativas: DM o feocromocitoma.
- (8) Dosis de atenolol via oral: 0.5-4 mg/kg/día. Aumentar la dosis progresivamente (dosis máxima 250 mg/día) hasta conseguir una FC máxima de 110 lpm en ejercicio submáximo (subir y bajar corriendo 2 pisos de escaleras).
- (9) Losartán vía oral: 0.4-1.4 mg/kg/día (dosis máxima 100 mg/día)
- (10) Modificar el ejercicio con el objetivo de reducir el estrés sobre la pared aórtica, evitar el traumatismo torácico-ocular y la lesión de ligamentos y articulaciones. El paciente con SMF debe acordar con el médico qué actividad física puede realizar y qué nivel de

intensidad puede desarrollar para que el ejercicio sea incorporado de forma segura en su vida rutinaria. Favorecer las actividades no competitivas, isocinéticas, a un nivel aeróbico de trabajo (50% de su capacidad), donde exista libertad para parar si el paciente se siente cansado.

Bibliografía:

1. Bart L.Loeys, Harry C Dietz et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476-485.
2. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. ESC guidelines. *European Heart Journal* .
3. Brad T. Tinkle, MD et al. Health Supervision for Children with Marfan Syndrome. *Pediatrics* volume 132. Number 4, October 2013.
4. Reed E. Pyeritz, MD. Evaluation of the adolescent or adult with some features of Marfan Syndrome. *Genetics in Medicine*. Volume 14. Number 1. January 2012.
5. Michael J Wright et al. Management of Marfan syndrome and related disorders. UpToDate. Nov 29, 2014.
6. Michael J Wright et al. Genetics, clinical features and diagnosis of Marfan and related disorders. UpToDate. Oct 15, 2014.
7. R.V. Lacro, H.C. Dietz et al. Atenolol versus Losartan in Children and Young Adults with Marfan's Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. November 18, 2014.