



**Universidad**  
Zaragoza



Facultad de Medicina  
**Universidad** Zaragoza

Síndrome de Marfan: la importancia del diagnóstico precoz

Marfan syndrome: the importance of an early diagnosis

Alumna: Rebeca Hernández Abadía

Director: Feliciano J. Ramos Fuentes

## Índice

Resumen	2
Abstract	2
<hr/>	
Palabras clave	3
Keywords	3
<hr/>	
Introducción	3
Caso clínico	4
Discusión	12
Conclusiones	18
Conflicto de intereses	18
Agradecimientos	18
Anexo 1	19
<hr/>	
Bibliografía	22

## Resumen

El Síndrome de Marfan es una enfermedad rara autosómica dominante debida a mutaciones del gen *FBN1* que cursa con manifestaciones cardiovasculares (destaca la dilatación de raíz aórtica), oculares (es característica la luxación del cristalino, aunque lo más frecuente es la miopía) y músculo-esqueléticas, principalmente. Su diagnóstico se basa en los criterios revisados de Ghent, que pueden no ser útiles en pacientes pediátricos, debido a que las manifestaciones clínicas del Síndrome de Marfan aparecen progresivamente a lo largo de los años.

Por ello, en los pacientes pediátricos que no cumplen los criterios diagnósticos no se debe realizar un diagnóstico definitivo de ninguna otra enfermedad 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.

Presentamos un caso de un paciente con un Síndrome de Marfan potencial con luxación de cristalino bilateral, prolapso de la válvula mitral, escoliosis y otras manifestaciones músculo-esqueléticas características del Síndrome de Marfan.

## Abstract

Marfan syndrome is an autosomal dominant rare disease due to *FBN1* gene mutations, which causes cardiovascular manifestations (aortic root dilation, above all), ocular manifestations (characteristically ectopia lentis, although the most frequent is myopia) and musculoskeletal manifestations, mainly. Its diagnosis is based on the revised Ghent nosology, which may not be useful with pediatric patients, since Marfan syndrome signs and symptoms appear progressively over the years.

Therefore, those pediatric patients who do not meet the diagnostic criteria should not be diagnosed definitely with any other disease until they are 20 years. In these cases, if a patient has a pathogenic *FBN1* gene mutation, a potential Marfan

syndrome can be provisionally diagnosed. Otherwise, if a patient does not have a pathogenic *FBN1* mutation, a non-specific connective tissue disease should be considered.

We report a case of a patient with potential Marfan syndrome with bilateral ectopia lentis, mitral valve prolapse, scoliosis and other musculoskeletal manifestations characteristic of Marfan syndrome.

---

### **Palabras clave**

Síndrome de Marfan, criterios diagnósticos de Ghent revisados, luxación del cristalino, escoliosis, prolapso de la válvula mitral.

### **Keywords**

Marfan syndrome, revised Ghent nosology, ectopia lentis, scoliosis, mitral valve prolapse.

---

### **Introducción**

El Síndrome de Marfan es una enfermedad rara del tejido conectivo heredada de forma autosómica dominante debida en su mayoría a una mutación del gen *FBN1*, que codifica para la fibrilina-1 de las microfibrillas de la matriz extracelular.

La expresión de esta enfermedad es muy variable, con manifestaciones clínicas especialmente cardiovasculares, oculares y musculo-esqueléticas. La principal

causa de morbimortalidad en estos pacientes son las manifestaciones cardiovasculares.

Para el diagnóstico del Síndrome de Marfan se emplean los criterios de Ghent revisados (Anexo 1),<sup>[1]</sup> aunque pueden no ser útiles en pacientes pediátricos, dada la relación entre la edad del paciente y la aparición de los síntomas.

Una vez se ha diagnosticado el Síndrome de Marfan o existe una alta sospecha del mismo, los pacientes habrían de ser tratados por un equipo multidisciplinar coordinado que, dada la clínica que presentan, debería estar formado al menos por un cardiólogo, un cardiocirujano, un oftalmólogo (se recomienda realizar una revisión oftalmológica anual), un traumatólogo y un genetista (consejo genético).<sup>[2]</sup>

Hay que hacer especial hincapié en el control y seguimiento mediante ecocardiografía de las dilataciones aórticas para intervenirlas quirúrgicamente en el momento adecuado.<sup>[3]</sup>

### **Caso clínico**

Presentamos el caso de un varón que a los 4 años de edad es evaluado por baja agudeza visual bilateral debida a luxación de cristalino bilateral que afecta al eje visual (Fig. 1).

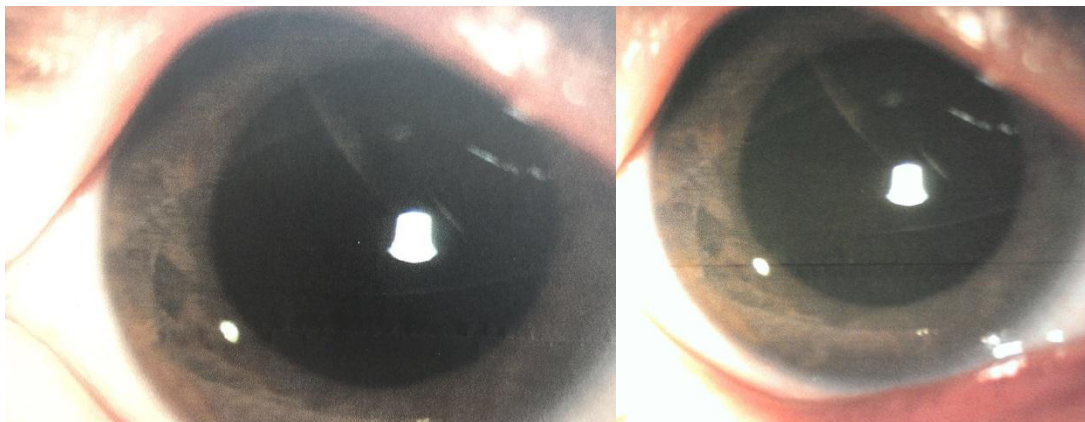


Figura 1. Se puede apreciar la luxación del cristalino.

Entre los antecedentes familiares del paciente cabe destacar la presencia de cataratas en una tía paterna. Su abuelo paterno es alto y padece taquiarritmias y su abuela materna tiene diabetes mellitus tipo 1 y es pelirroja. Su padre tiene escoliosis, miopía e hiperlaxitud articular. Ambos padres tienen tallas normales.

Se trata de un paciente que nació mediante parto eutócico a las cuarenta semanas de gestación. Su madre padeció diabetes gestacional. Nació con un peso de 3070 g, longitud de 48,3 cm y perímetro cefálico de 35 cm. La puntuación del test de Apgar fue 8/9.

El período neonatal del paciente y su desarrollo psicomotor posterior fueron normales. La aparición de la dentición fue a los 5-6 meses. El control de los esfínteres es adecuado. La audición, el olfato y la sensibilidad son normales, así como la orexia y el sueño. No tiene alergias conocidas y tiene un correcto estado vacunal. La sociabilidad es normal.

Hay que señalar que el paciente tiene problemas en la articulación del lenguaje, por lo que precisa apoyo con logopeda (por lo demás la escolarización es normal).

Entre los antecedentes del paciente destaca la escoliosis congénita torácica derecha (T3-T10 40°) y toracolumbar izquierda (T11-L4 47°), descubierta a los dos años de edad (Fig. 2).

La prueba de Adams es positiva y hay una disimetría pélvica de 6 mm. La escoliosis fue tratada con escayola troncular (H. San Juan de Dios de Barcelona) cuando el paciente tenía 3 años y está en tratamiento actualmente con corsé ortopédico nocturno. El tratamiento ha reducido la curvatura hasta hacerla de 30°.

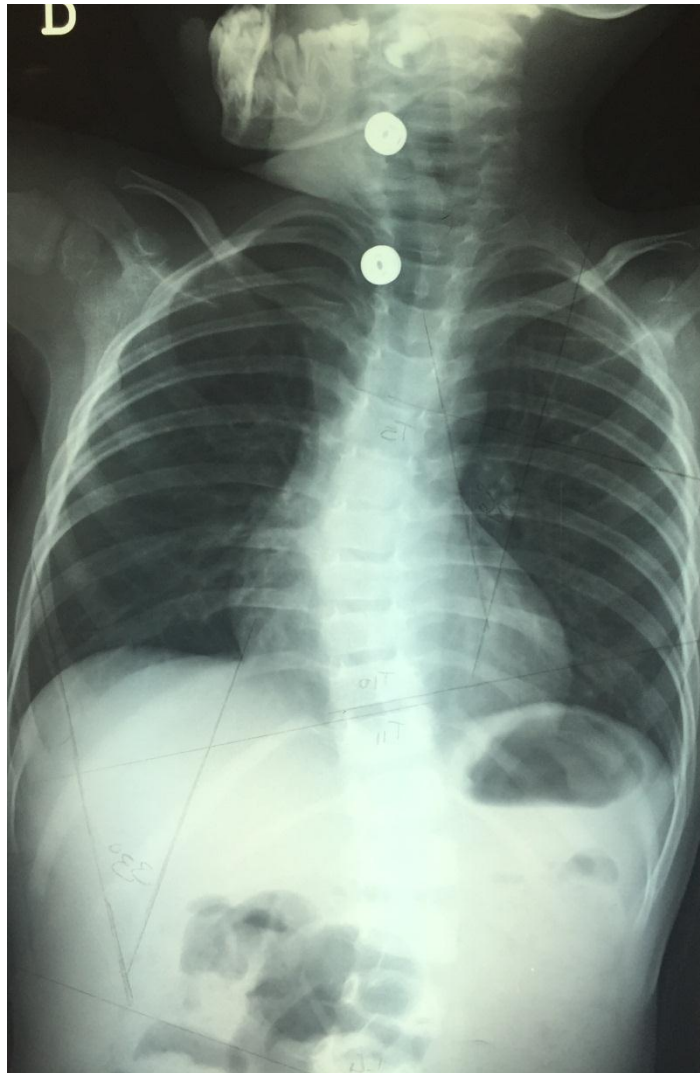


Figura 2. Se aprecia una escoliosis torácica derecha y toracolumbar izquierda.

A la exploración, el paciente presenta hábito marfanoide con dolicoostenomelia, hiperlaxitud generalizada y piel fina y transparente. Es pelirrojo. En cuanto a las características faciales, presenta dolicocefalia, enoftalmos, fisuras palpebrales bajas, hipoplasia malar y retrognatia. El paladar es ojival y se aprecia malposición y apiñamiento dental (probablemente en relación con sus problemas de articulación del lenguaje). El tórax está ligeramente excavado y hay aracnodactilia en manos y pies (percentil 75) con acabalgamiento de los dedos 2º y 3º de ambos pies. El pie izquierdo es cavo. El cociente segmento superior/segmento inferior es superior

a 1 (1,028). El signo de la muñeca (superposición de las falanges del primer y quinto dedo al rodear la muñeca) y del pulgar (al oponer el pulgar dentro del puño cerrado, la falange distal del pulgar sobresale del borde cubital) son positivos. Los genitales son prepuberales normales.

La analítica de sangre muestra hemograma y coagulación normales, así como los niveles de homocisteína. El estudio de aminoácidos en sangre y orina es normal.

En cuanto a las manifestaciones cardiológicas, al paciente se le realiza un ecocardiograma a los cuatro años en el que se descubre una insuficiencia de la válvula mitral mínima secundaria a un leve desplazamiento del velo mitral anterior (resto normal). Cuando el paciente tiene cinco años de edad aparece a la exploración un soplo sistólico (I/VI) que aumenta (II/VI) cuando el paciente tiene siete años. A los siete años se realiza un ecocardiograma de control que muestra los mismos hallazgos. Los electrocardiogramas del paciente son normales.

Debido a que se intervino quirúrgicamente al paciente de la luxación de cristalino bilateral mediante facoaspiración del contenido cristalino sin implante de lentes intraoculares por la ausencia de soporte capsular adecuado, el paciente ha precisado el uso de gafas (primero progresivas y ahora con graduación bifocal) para corregir sus defectos de refracción, que aumentan su agudeza visual (de <0,1 a 0,6). El paciente tiene reconocida una minusvalía del 65% debido a su baja agudeza visual.

En las siguientes tablas se puede observar la evolución del paciente en cuanto a talla (Fig. 3), peso (Fig. 4), índice de masa corporal (Fig. 5) y velocidad de crecimiento (Fig. 6). El perímetro cefálico se ha mantenido en el percentil 50 a lo largo de todo el seguimiento.



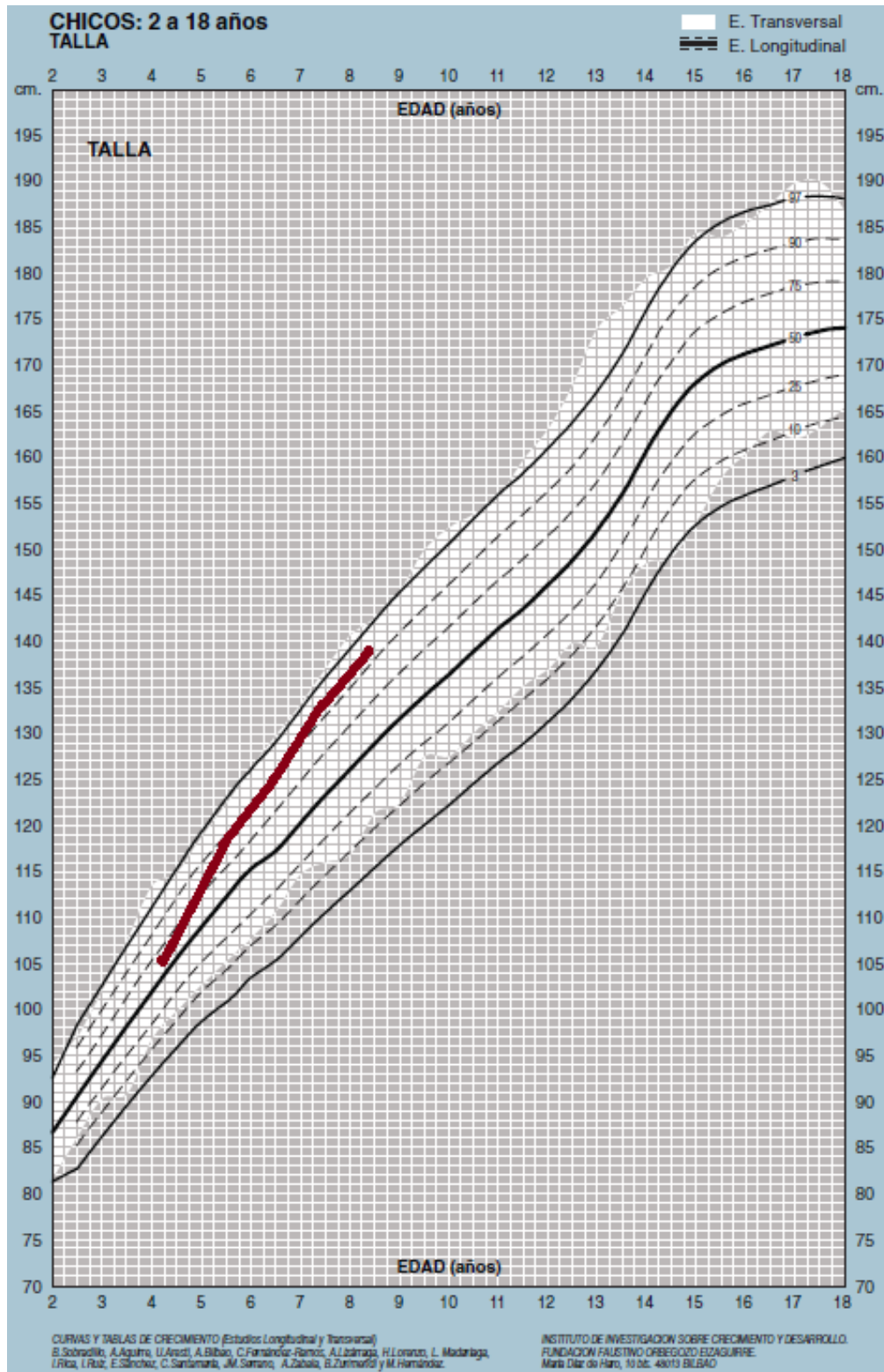


Figura 3. Se observa que el percentil de la talla del paciente ha ido incrementando a lo largo de los años hasta hacerse superior al percentil 90.

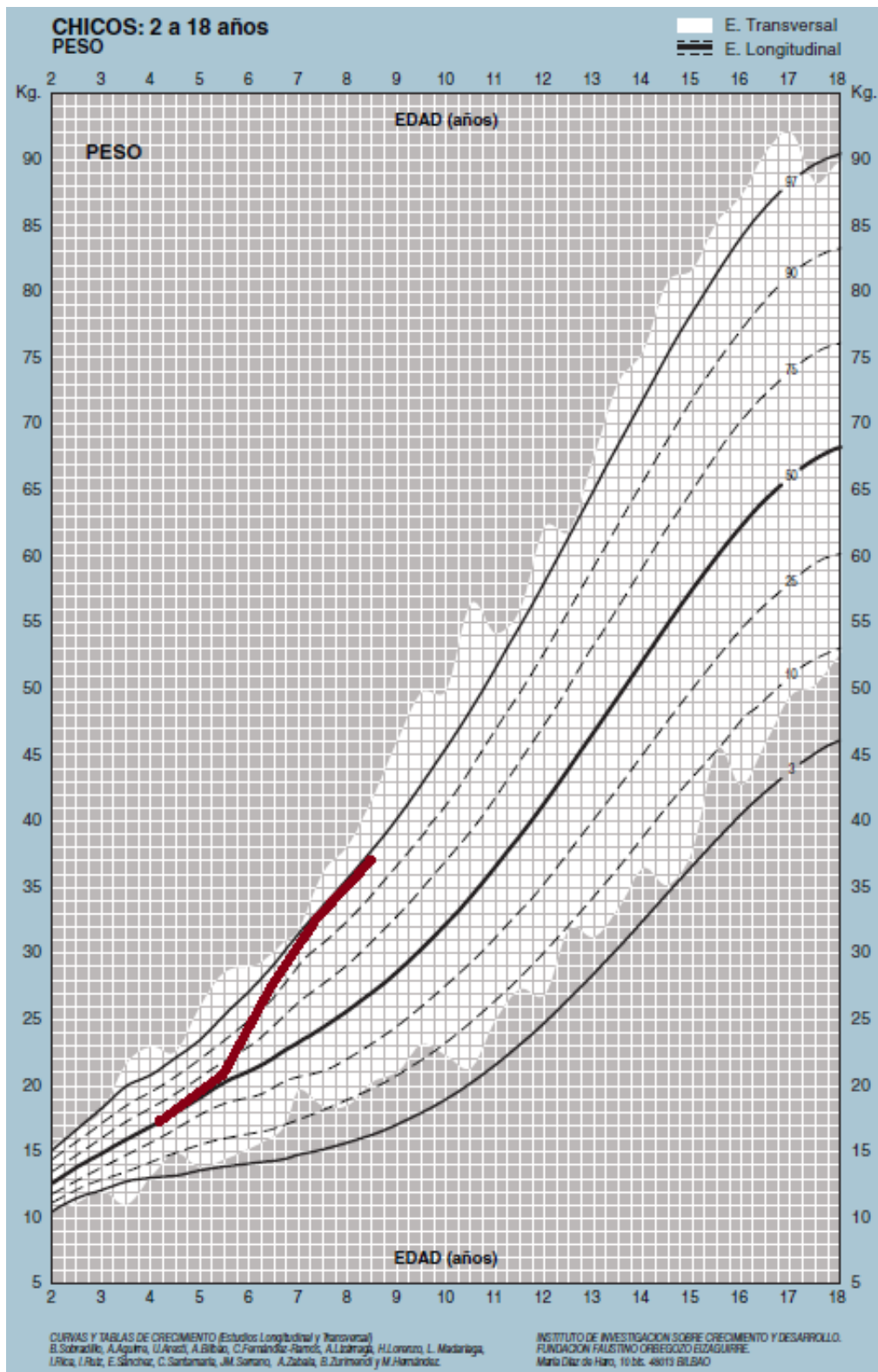


Figura 4. El percentil del peso del paciente ha aumentado a lo largo de los años hasta hacerse superior al percentil 95.

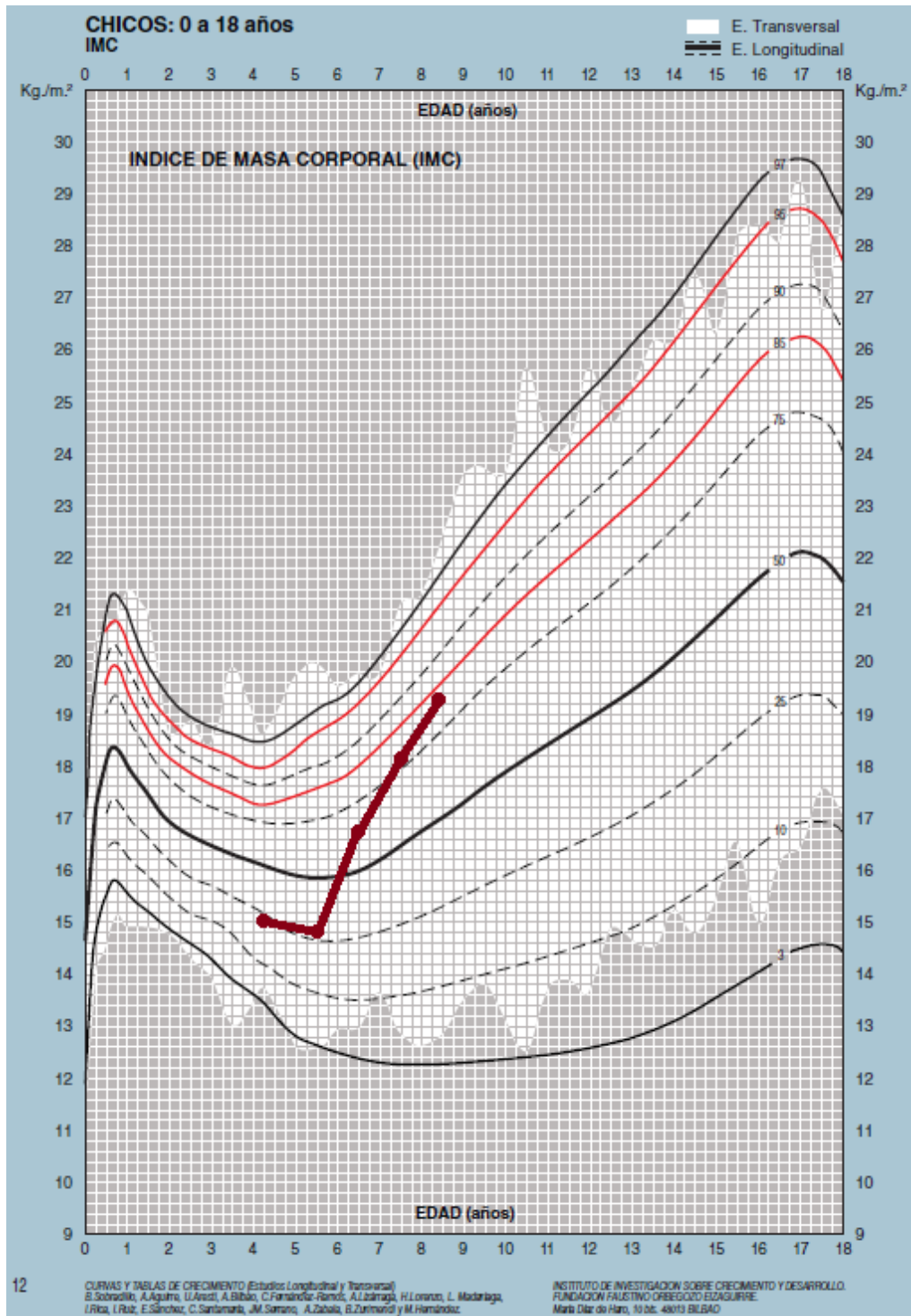


Figura 5. Se observa que el percentil del índice de masa corporal del paciente ha aumentado a lo largo de los años hasta llegar casi al percentil 85.

**CHICOS: 0 a 18 años**  
**VELOCIDAD DE CRECIMIENTO EN PESO**  
**VELOCIDAD DE CRECIMIENTO EN TALLA**

— E. Longitudinal

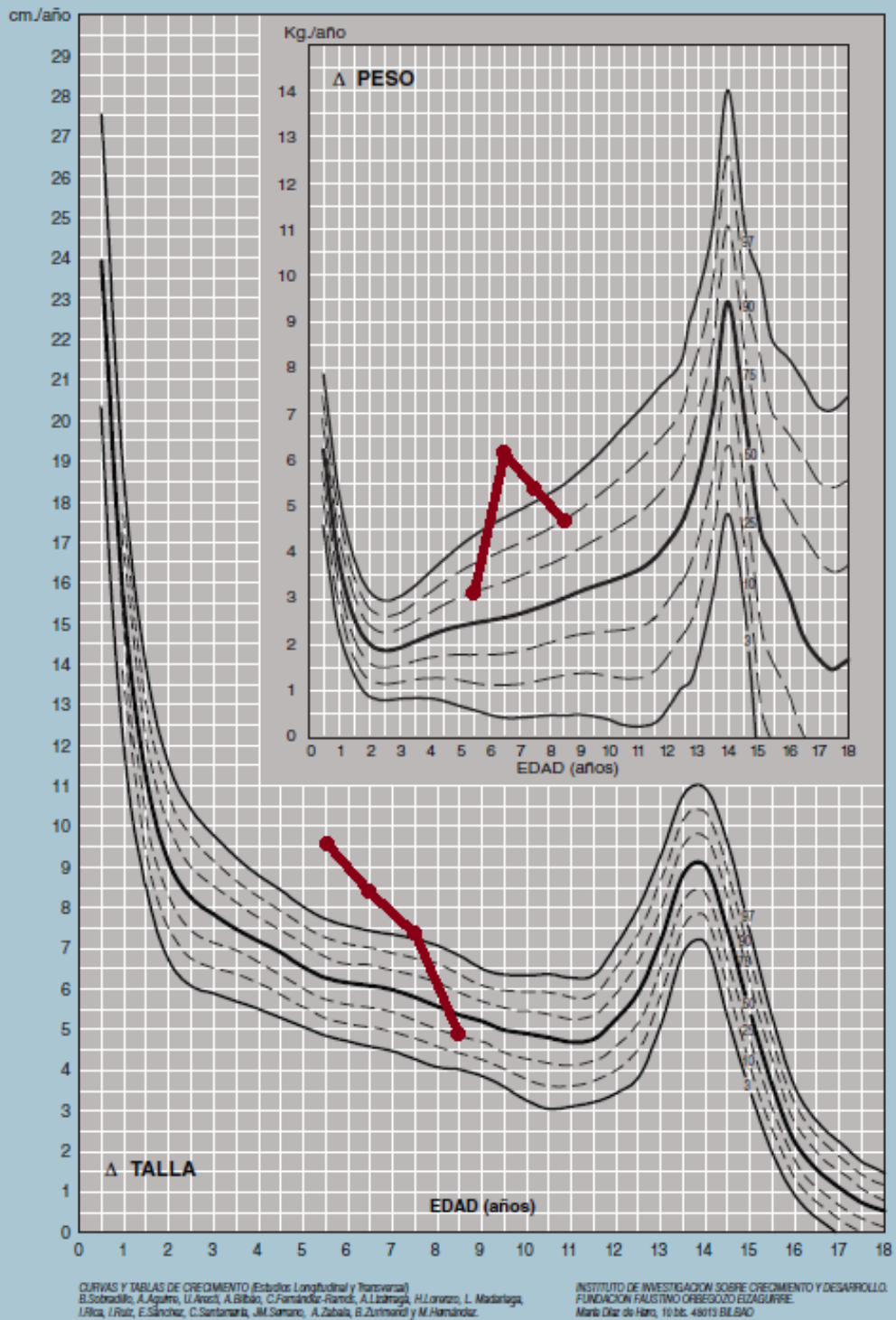


Figura 6. El percentil de la velocidad de crecimiento de nuestro paciente ha disminuido en los últimos años, tanto en peso como en talla.

Cuando el paciente tiene siete años, se realiza estudio genético molecular mediante secuenciación directa de la región exónica e intrónica colindante del gen *FBN1* y se descubre una mutación de significado incierto probablemente positiva, la variante c.6253T>G en heterocigosis, que produce un cambio significativo en la proteína, pues afecta a un residuo de cisteína (p.Cys2085-Gly). A pesar de que dicha variante no está descrita, dada la importancia de los residuos de cisteína para garantizar la estabilidad de la proteína, la variante encontrada probablemente sea patogénica.

## **Discusión**

El Síndrome de Marfan tiene una gran variabilidad clínica y pueden aparecer desde características de Síndrome de Marfan aisladas hasta el llamado Síndrome de Marfan neonatal, una forma especial de Síndrome de Marfan de aparición precoz, grave y rápidamente progresiva.<sup>[4]</sup>

Entre la patología cardiovascular del Síndrome de Marfan, destacan principalmente la dilatación y aneurisma de aorta a nivel de los senos de Valsalva, lo más característico y que provoca una insuficiencia de la válvula aórtica. Pueden aparecer también disección aórtica y prolapso mitral, que suponen un incremento de la mortalidad en pacientes con Síndrome de Marfan.<sup>[3]</sup>

Con menor frecuencia aparecen dilatación de la arteria pulmonar a nivel proximal<sup>[5]</sup> y prolapso de la válvula tricúspide. La insuficiencia valvular puede derivar en insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar. También pueden aparecer cardiomiopatía dilatada y QT prolongado.

Respecto a la afectación ocular, lo más característico es la luxación o subluxación del cristalino (ectopia lentis), a pesar de que la patología ocular más común en estos pacientes es la miopía. También se pueden encontrar córnea plana, diámetro antero-posterior ocular aumentado, hipoplasia del músculo ciliar y del iris, queratocono, glaucoma, desprendimiento de retina o cataratas.<sup>[6]</sup>

En cuanto a la patología musculo-esquelética, aparecen múltiples manifestaciones que pueden darse también en individuos sanos, como talla elevada, hiperlaxitud articular, extremidades desproporcionadamente alargadas respecto al tronco (dolicoostenomelia), aracnodactilia, camptodactilia, pectus excavatum o pectus carinatum, pies planos o cavos (menos frecuentemente), escoliosis, cifosis y protusión acetabular (que se puede asociar a dolor y limitación funcional), entre otros. [2]

Son frecuentes los signos de la muñeca (superposición de las falanges del primer y quinto dedo al rodear la muñeca) y del pulgar (al oponer el pulgar dentro del puño cerrado, la falange distal del pulgar sobresale del borde cubital) positivos. [7]

Entre los hallazgos cráneo-faciales se pueden encontrar dolicocefalia, enoftalmos, hipoplasia malar, microrretrognatia, fisura palpebral baja, paladar ojival y apiñamiento dental.

Otras manifestaciones del Síndrome de Marfan pueden incluir ectasia dural, neumotórax espontáneo (debido a la predisposición para la aparición de bullas pulmonares), hernias inguinales recurrentes, estrías cutáneas de distensión, estrías atróficas y elastosis perforante serpiginosa. [2]

Nuestro paciente presenta prolapso de la válvula mitral, luxación del cristalino bilateral, talla elevada, dolicoostenomelia, hiperlaxitud articular, escoliosis, pectus excavatum, aracnodactilia, pie izquierdo cavo, paladar ojival y características faciales típicas del Síndrome de Marfan. El paciente tiene una puntuación en el score diagnóstico de los criterios de Ghent revisados de 7.

A pesar de ello, no cumple los criterios diagnósticos de Ghent revisados, dado que al no tener antecedentes familiares de Síndrome de Marfan, para poder ser diagnosticado definitivamente de Síndrome de Marfan, el paciente tendría que tener una dilatación de la raíz aórtica ( $Z$ -score  $\geq 2$ ) o una variante patogénica de *FBN1* previamente asociada a dilatación de la raíz aórtica (la mutación del gen *FBN1* del paciente es probablemente patogénica pero no está descrita su asociación con dilatación de la raíz aórtica). El hecho de que no cumpla los criterios diagnósticos

puede ser debido a que muchas manifestaciones clínicas aparecen con la edad y nuestro paciente tiene en la actualidad solamente 8 años.

En el caso de pacientes menores de 20 años que no cumplen criterios diagnósticos de Síndrome de Marfan, se recomienda esperar antes de diagnosticar cualquier otra enfermedad. Se puede diagnosticar temporalmente a estos pacientes de enfermedad inespecífica del tejido conectivo (en caso de que no se haya encontrado una variante patogénica de *FBN1*) o de Síndrome de Marfan potencial (si se ha identificado una variante patogénica de *FBN1*, como en el caso de nuestro paciente).<sup>[1, 7]</sup>

Por otro lado, en el caso de que nuestro paciente llegase a la edad de 20 años presentando las mismas manifestaciones clínicas que en la actualidad, podríamos hacer el diagnóstico diferencial principalmente con las siguientes enfermedades (aunque hay que tener en cuenta que el diagnóstico diferencial del Síndrome de Marfan es más extenso):

1.) Homocistinuria: principal enfermedad que habría que descartar en nuestro paciente. Es debida a mutaciones del gen *CBS* heredadas de forma autosómica recesiva. Esta enfermedad incluye características propias del Síndrome de Marfan como luxación del cristalino, miopía, dolicoostenomelia, escoliosis, pies cavos, pectus excavatum o carinatum, paladar ojival y prolapso de la válvula mitral (todas ellas presentes en nuestro paciente), además de particularidades que permiten el diagnóstico diferencial como discapacidad intelectual, eventos tromboembólicos y osteoporosis<sup>[8]</sup> (que nuestro paciente no padece). Hay que recordar, además, que los niveles de homocisteína en sangre en nuestro paciente eran normales.

2.) Enfermedades autosómicas dominantes relacionadas con mutaciones del gen *FBN1*. Es importante diferenciar estas enfermedades de un Síndrome de Marfan en un paciente joven en el que puede haber síntomas que todavía no han aparecido. Por ello, no deberían ser diagnosticadas en pacientes menores de 20 años.<sup>[1]</sup> Asimismo, se debería hacer un seguimiento ecocardiográfico estrecho de estos pacientes para vigilar una posible dilatación aórtica. Dichas enfermedades son:

- Ectopia del cristalino aislada o Síndrome de ectopia lentis: cursa con luxación del cristalino y las anomalías musculo-esqueléticas características de Síndrome de Marfan. Se da en mutaciones del gen *FBN1* que no se relacionan con manifestaciones cardiovasculares como dilatación de la raíz aórtica (si lo hicieran se diagnosticaría a estos pacientes de Síndrome de Marfan) <sup>[1, 9]</sup>. Nuestro paciente presenta prolapso de la válvula mitral, por lo que descartaríamos esta enfermedad.

- Síndrome de prolapso de la válvula mitral: incluye, como su nombre indica, prolapso de la válvula mitral, así como anomalías musculo-esqueléticas características de Síndrome de Marfan. <sup>[10]</sup> Sin embargo, no hay dilatación de la raíz aórtica ni luxación del cristalino, por lo que la descartaríamos dado que nuestro paciente presenta luxación del cristalino.

- Fenotipo MASS: se da en pacientes con características clínicas de Síndrome de Marfan que no cumplen los criterios diagnósticos. El fenotipo incluye prolapso de la válvula mitral, miopía, raíz aórtica dilatada (dicha dilatación no progresa ni deriva en disección aórtica), anomalías musculo-esqueléticas y estrías de distensión cutánea. <sup>[11]</sup> El *score* diagnóstico de Síndrome de Marfan es de al menos 5. La luxación de cristalino típica del Síndrome de Marfan no aparece. Como nuestro paciente presenta luxación del cristalino y no presenta dilatación de la raíz aórtica, podríamos descartarlo.

3.) Síndrome de Loeys-Dietz: enfermedad autosómica dominante debida a una mutación de los genes *TGFBR1*, *TGFBR2*, *TGFBR3* o *SMAD3* (éste último causa un Síndrome de Loeys-Dietz relacionado con la aparición precoz de osteoartritis).

Este síndrome incluye características típicas del Síndrome de Marfan como hipoplasia malar, microrretrognatia, paladar ojival, fisuras palpebrales descendidas, pectus excavatum o carinatum, escoliosis, aracnodactilia, hiperlaxitud articular, ectasia dural, aneurisma y disección aórticos y dolicoostenomelia en menor medida.

Sin embargo, en el Síndrome de Loeys-Dietz hay particularidades que permiten el diagnóstico diferencial con el Síndrome de Marfan, como hipertelorismo, estrabismo divergente, escleras azules, úvula bífida, hendidura palatina, malformación de Chiari,



craneosinostosis, hidrocefalia, inestabilidad de la columna cervical, retraso del desarrollo, válvula aórtica bicúspide, ductus arterioso persistente, comunicación interauricular, aneurisma y disección de otras arterias (no solo aorta) y tortuosidad arterial. <sup>[12]</sup> No hay luxación del cristalino ni prolapso de la válvula mitral.

4.) Síndrome de Shprintzen-Goldberg: debido a una mutación del gen *SKI*, tanto heredada como *de novo*, que codifica para un regulador negativo de la vía de señalización TGF- $\beta$ .

Esta enfermedad incluye características musculo-esqueléticas típicas del Síndrome de Marfan (aracnodactilia, escoliosis, paladar ojival, pectus excavatum o pectus carinatum, dolicoostenomelia, hiperlaxitud articular), así como aneurisma aórtico a nivel del seno de Valsalva, aunque raro. No aparece luxación del cristalino ni prolapso de la válvula mitral.

Por otro lado, incluye características propias como craneosinostosis, hipertelorismo, malformación de Chiari, exoftalmos, anomalías en las costillas, pie equinovaro o retraso del desarrollo. <sup>[13]</sup>

5.) Síndrome de Ehlers-Danlos: este término engloba un conjunto de enfermedades del tejido conectivo que tienen en común hiperlaxitud articular y elasticidad cutánea. En nuestro paciente deberíamos descartar las siguientes formas fundamentalmente:

- Ehlers-Danlos tipo I-II o clásico: debido a una mutación del gen *COL5A1*, *COL5A2* o del *COL1A1* <sup>[14]</sup>. Incluye fragilidad cutánea con tendencia a presentar equimosis, cicatrices cutáneas atróficas e hipotonía muscular. Puede haber dilatación de la raíz aórtica y prolapso de válvula mitral <sup>[15-17]</sup>.

- Ehlers-Danlos tipo VI o cifoescoliosis: se debe a una mutación del gen *PLOD1* o del *ZNF469* <sup>[14]</sup>. Dentro de este tipo se pueden encontrar escoliosis progresiva incluso desde el nacimiento, hipotonía y fragilidad del globo ocular, con riesgo de ruptura. <sup>[18]</sup>

- Ehlers-Danlos tipo IV o vascular: debido a una mutación del gen *COL3A1*<sup>[14]</sup>. Se caracteriza por fragilidad arterial, riesgo de ruptura de órganos huecos (perforaciones intestinales o ruptura de útero grávido), translucencia cutánea, facies característica, prolapso mitral y aneurismas y disecciones arteriales (no solo aórticas).<sup>[19]</sup>

En referencia al manejo de este paciente en el futuro, es conveniente realizar una consulta anual realizando un seguimiento de las medidas antropométricas y vigilando la aparición de nuevas manifestaciones clínicas. En cuanto a la escoliosis, a pesar de que el tratamiento ha reducido la curvatura, es probable que el paciente precise tratamiento quirúrgico. Respecto a los defectos visuales del paciente, habría que realizar un seguimiento por parte de oftalmología y estudiar si se podría realizar una intervención quirúrgica para implantar lentes intraoculares, lo que mejoraría la agudeza visual del paciente. En cuanto a las manifestaciones cardiovasculares, habría que realizar un seguimiento mediante ecocardiografía cada dos años (anual en caso de aparición de dilatación de la raíz aórtica).

También es importante valorar en cada consulta el inicio del tratamiento médico con  $\beta$ -bloqueantes como prevención de la aparición y progresión de la dilatación de la raíz aórtica, junto con IECAs en caso de sobrecarga de volumen debido a disfunción valvular. Se recomienda comenzar a tratar al paciente a partir del diagnóstico definitivo de Síndrome de Marfan a cualquier edad o en el momento en que aparezca dilatación de la raíz aórtica, aunque el diagnóstico no sea definitivo (nuestro paciente no cumple dichos criterios para el tratamiento en la actualidad).<sup>[7]</sup>

Por otra parte, habría que valorar estudiar a los progenitores del paciente, en especial a su padre, que presenta escoliosis, miopía e hiperlaxitud articular, dado que el 75% de los casos de Síndrome de Marfan son heredados, mientras que solamente el 25% de los casos aparecen *de novo*. Por ello, se debe evaluar a los progenitores de un enfermo diagnosticado de Síndrome de Marfan, tanto clínica y ecocardiográficamente como mediante un test genético en caso de que se conozca la variable patogénica de *FBN1* del enfermo, como es en nuestro caso.

## **Conclusiones**

El Síndrome de Marfan es una enfermedad cuyo diagnóstico definitivo en base a los criterios de Ghent revisados es complicado en pacientes pediátricos, dada la aparición de las manifestaciones clínicas con el paso de los años.

Por ello, es importante esperar hasta los 20 años para poder realizar un diagnóstico definitivo en pacientes que no cumplen los criterios diagnósticos de Síndrome de Marfan antes de diagnosticar cualquier otra enfermedad.

Es posible realizar un diagnóstico provisional hasta entonces en pacientes pediátricos, según si se ha encontrado una variante patogénica de *FBN1*, en cuyo caso diagnosticaríamos temporalmente de Síndrome de Marfan potencial, o si no se ha encontrado una variante patogénica de *FBN1*, en cuyo caso diagnosticaríamos temporalmente de enfermedad inespecífica del tejido conectivo.

En cualquiera de los casos, se debe realizar un estrecho seguimiento del paciente para detectar de forma temprana posibles manifestaciones clínicas importantes, como una dilatación de la raíz aórtica o una luxación del cristalino.

## **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

---

## **Agradecimientos**

Agradecemos su colaboración a la familia del paciente y su consentimiento para la realización de este trabajo y para el uso de material gráfico.

---

## Anexo 1

Diagnóstico de Síndrome de Marfan según los criterios diagnósticos de Ghent revisados (Ghent-2)

- En ausencia de antecedentes familiares:
  1. Dilatación de la raíz aórtica (Z-score\*  $\geq 2$ ) y ectopia lentis = Síndrome de Marfan\*<sup>2</sup>
  2. Dilatación de la raíz aórtica (Z-score  $\geq 2$ ) y variante patogénica de *FBN1*\*<sup>3</sup> = Síndrome de Marfan
  3. Dilatación de la raíz aórtica (Z-score  $\geq 2$ ) y score sistémico\*<sup>4</sup>  $\geq 7$  puntos = Síndrome de Marfan \*<sup>2</sup>
  4. Ectopia lentis y variante patogénica de *FBN1* previamente asociada a dilatación de la raíz aórtica = Síndrome de Marfan
  
- En presencia de antecedentes familiares (algún familiar de primer grado que cumpla los criterios previos):
  5. Ectopia lentis = Síndrome de Marfan
  6. Score sistémico  $\geq 7$  puntos = Síndrome de Marfan \*<sup>2</sup>
  7. Diámetro de la raíz aórtica (Z-score  $\geq 2$  en mayores de 20 años,  $\geq 3$  en menores de 20 años) = Síndrome de Marfan \*<sup>2</sup>

\* El Z-score aórtico debe estar estandarizado según la edad y el tamaño corporal. Un Z-score  $\geq 2$  supone un percentil mayor o igual a 95, mientras que uno  $\geq 3$  supone un percentil mayor o igual a 99.

\*<sup>2</sup> En ausencia de características discriminatorias de Síndrome de Shprintzen-Goldberg, de Síndrome de Loeys-Dietz o de Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular y después de realizar tests de *TGFBR1/2*, bioquímica del colágeno y *COL3A1*, si están indicados.

\*<sup>3</sup> Cualquiera de los siguientes hallazgos en el test genético molecular de *FBN1* deberían ser considerados causa del Síndrome de Marfan:

- Variante patogénica que previamente se ha demostrado que segrega en familias con Síndrome de Marfan.
- Variante patogénica *de novo* (con paternidad probada y ausencia de enfermedad en los padres) en una de las siguientes categorías:
  - o Variante sin sentido (nonsense).
  - o Delección o inserción in-frame o out-of-frame (mutaciones que desplazan el marco de lectura).
  - o Variante del sitio de empalme (splice) que altere la secuencia consenso de empalme o que se ha demostrado que altere el empalme.
  - o Variante con cambio de sentido (missense) que cree o destruya un residuo de cisteína.
  - o Variante con cambio de sentido (missense) que afecte a residuos conservados en la secuencia consenso EGF-like (D/N)X(D/N)(E/Q)X<sub>m</sub>(D/N)X<sub>n</sub>(Y/F) [m y n representan números variables de residuos, D = ácido aspártico, N = asparagina, E = ácido glutámico, Q = glutamina, Y = tirosina, F = fenilalanina].
- Otras variantes patogénicas con cambio de sentido (missense):
  - o Segregación en la familia y/o ausencia en 400 cromosomas control emparejados étnicamente.
  - o Si no hay historia familiar, ausencia en 400 cromosomas control emparejados étnicamente.
- El análisis del ligamiento puede ser utilizado para inferir causalidad de un alelo *FBN1* si la segregación con la enfermedad es vista en más de 6 meiosis.

\*<sup>4</sup> El score de características sistémicas del Síndrome de Marfan es el siguiente:

Signo de la muñeca y signo del pulgar	3 puntos
Signo de la muñeca o signo del pulgar	1 punto
Pectus carinatum	2 puntos

Pectus excavatum o asimetría torácica	1 punto
Deformidad del retropié	2 puntos
Pies planos	1 punto
Protrusión acetabular	2 puntos
Ratio segmento corporal superior/segmento corporal inferior reducido y ratio brazo/altura incrementado	1 punto
Escoliosis o cifosis toracolumbar	1 punto
Extensión de codo reducida	1 punto
Neumotórax	2 puntos
Ectasia dural	2 puntos
Características faciales (dolicocefalia, enoftalmos, fisuras palpebrales bajas, hipoplasia malar, retrognatia) (3/5)	1 punto
Estrías cutáneas	1 punto
Miopía (>3 dioptrías)	1 punto
Prolapso de válvula mitral	1 punto

## Bibliografía

1. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476–485.
2. Dietz HC. Marfan syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., eds. *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2014.
3. Dean JCS. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2007 15, 724-733.
4. Sípek A, Grodecká L, Baxová A, Cibulková P et al. Novel *FBN1* gene mutation and maternal germinal mosaicism as the cause of neonatal form of Marfan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014 Jun;164A(6):1559-64.
5. De Backer J. Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype. *Verth K Acad Geneeskde Belg*. 2009;71(6):335-71.
6. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965-76.
7. Tinkle BT, Saal HM, et al. Health supervision for children with Marfan Syndrome. *Pediatrics*. 2013 Oct;98(5):978.
8. Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2010 Jan; 99(1): 1-3.
9. Chandra A, Patel D, Aragon-Martin JA, Pinard A et al. The revised ghent nosology; reclassifying isolated ectopia lentis. *Clin Genet*. 2015 Mar;87(3):284-7
10. Peighambari MM, Alizadehasl A, Totonchi Z. Electrocardiographic Changes in Mitral Valve Prolapse Syndrome. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014; 6(1): 21–23.
11. Bergman R, Nevet MJ, Gescheidt-Shoshany H, Pimienta AL, Reinstein E. Atrophic skin patches with abnormal elastic fibers as a presenting sign of the MASS phenotype

associated with mutation in the fibrillin 1 gene. *JAMA Dermatol.* 2014 Aug;150(8):885-9.

**12.** Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in *TGFBR1* or *TGFBR2*. *Nat Genet.* 2005;37:275–281.

**13.** Carmignac V, Thevenon J, Adès L, Callewaert B, et al. In-frame mutations in exon 1 of *SKI* cause dominant Shprintzen-Goldberg syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012;91:950–7.

**14.** Mayer K, Kennerknecht I, Steinmann B. Clinical utility gene card for: Ehlers-Danlos syndrome types I-VII and variants. *Eur J Hum Genet.* 2013 Jan; 21(1).

**15.** Schwarze U, Atkinson M, Hoffman GG, Greenspan DS, Byers PH. Null alleles of the *COL5A1* gene of type V collagen are a cause of the classical forms of Ehlers-Danlos syndrome (types I and II). *Am J Hum Genet.* 2000 Jun; 66(6): 1757–1765.

**16.** Wenstrup RJ1, Meyer RA, Lyle JS, Hoehstetter L, Rose PS, Levy HP, Francomano CA. Prevalence of aortic root dilation in the Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med.* 2002 May-Jun;4(3):112-7.

**17.** Atzinger CL, Meyer RA, Khoury PR, Gao Z, Tinkle BT. Cross-sectional and longitudinal assessment of aortic root dilation and valvular anomalies in hypermobile and classic Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr.* 2011 May;158(5):826-830.

**18.** Rohrbarch M, Vandersteen A, Yiş U, Serdaroglu G, Ataman E, Chopra M et al. Phenotypic variability of the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIA): clinical, molecular and biochemical delineation. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:46.

**19.** Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 32.