

XXXIV

Congreso Nacional de
la Sociedad Española
de Medicina Interna
(SEMI)

21-23

Noviembre 2013

Palacio de Ferias y
Congresos de Málaga
Málaga

XXIX Congreso de la
Sociedad Andaluza de
Medicina Interna (SADEMI)



XXXIV Congreso Nacional de la
Sociedad Española de Medicina Interna
(SEMI)

21-23 Noviembre 2013 Palacio de Ferias y Congresos de Málaga. **Málaga**

XXIX Congreso de la Sociedad Andaluza
de Medicina Interna (SADEMI)

Síndrome de Marfan

Dra Gisela Teixidó
Unitat de Marfan
Servicio Cardiología
Hospital Universitari Vall d'Hebron




Nuevos criterios de Gante 2010

The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome

Bart L Loeys,¹ Harry C Dietz,² Alan C Braverman,³ Bert L Callewaert,¹
Julie De Backer,¹ Richard B Devereux,⁴ Yvonne Hilhorst-Hofstee,⁵
Guillaume Jondeau,⁶ Laurence Faivre,⁷ Dianna M Milewicz,⁸ Reed E Pyeritz,⁹
Paul D Sponseller,¹⁰ Paul Wordsworth,¹¹ Anne M De Paepe¹

J Med Genet 2010;**47**:476–485.

- Reevaluar la validez/aplicabilidad de los antiguos criterios
 - Evitar el sobrediagnóstico
- 



Nuevos criterios de Gante 2010



- **Cambios principales:**

- Pilares dx: afectación aórtica y ocular
- Más importancia al test genético aunque no imprescindible
- Definición detallada del diagnóstico diferencial
- El diagnóstico en <20 años:

Alteración no específica del tejido conectivo



Nuevos criterios de Gante 2010

Box 3 Criteria for causal *FBN1* mutation

- ▶ Mutation previously shown to segregate in Marfan family
- ▶ De novo (with proven paternity and absence of disease in parents) mutation (one of the five following categories)
- ▶ Nonsense mutation
- ▶ Inframe and out of frame deletion/insertion
- ▶ Splice site mutations affecting canonical splice sequence or shown to alter splicing on mRNA/cDNA level
- ▶ Missense affecting/creating cysteine residues
- ▶ Missense affecting conserved residues of the EGF consensus sequence ((D/N)X(D/N)(E/Q)X_m(D/N)X_n(Y/F) with m and n representing variable number of residues; D aspartic acid, N asparagine, E glutamic acid, Q glutamine, Y tyrosine, F phenylalanine)
- ▶ Other missense mutations: segregation in family if possible + absence in 400 ethnically matched control chromosomes, if no family history absence in 400 ethnically matched control chromosomes
- ▶ Linkage of haplotype for $n \geq 6$ meioses to the *FBN1* locus

Nuevos criterios de Gante 2010

Box 3 Criteria for causal *FBN1* mutation

- ▶ Mutation previously shown to segregate in Marfan family
- ▶ De novo (with proven paternity and absence of disease in parents) mutation (one of the five following categories)
 - ▶ Nonsense mutation
 - ▶ Inframe and out of frame deletion/insertion
 - ▶ Splice site mutations affecting canonical splice sequence or shown to alter splicing on mRNA/cDNA level
 - ▶ Missense affecting/creating cysteine residues
 - ▶ Missense affecting conserved residues of the EGF consensus sequence ((D/N)X(D/N)(E/Q)X_m(D/N)X_n(Y/F) with m and n representing variable number of residues; D aspartic acid, N asparagine, E glutamic acid, Q glutamine, Y tyrosine, F phenylalanine)
- ▶ Other missense mutations: segregation in family if possible + absence in 400 ethnically matched control chromosomes, if no family history absence in 400 ethnically matched control chromosomes
- ▶ Linkage of haplotype for $n \geq 6$ meioses to the *FBN1* locus



Nuevos criterios de Gante 2010



- **Cambios principales:**

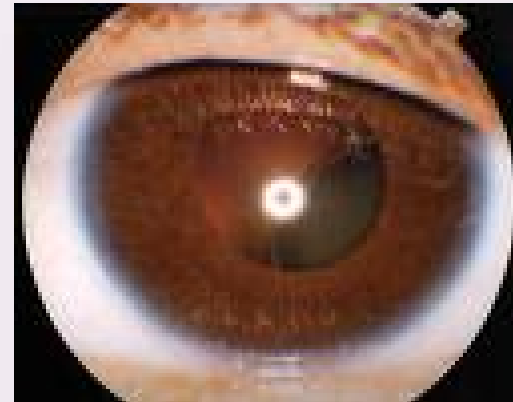
- Pilares dx: afectación aórtica y ocular
- Más importancia al test genético aunque no imprescindible
- Definición detallada del diagnóstico diferencial
- El diagnóstico en <20 años:

Alteración no específica del tejido conectivo



Nuevos criterios de Gante 2010

- **En ausencia de antecedentes familiares:**
 1. Afectación aórtica y Luxación cristalino
 2. Afectación aórtica y FBN1+ (descrita)
 3. Afectación aórtica y puntuación sistémica ≥ 7
 4. Luxación cristalino y FBN1+ (descrita con afectación aórtica)

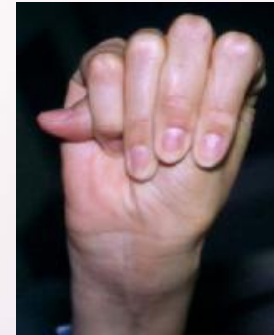


Nuevos criterios de Gante 2010

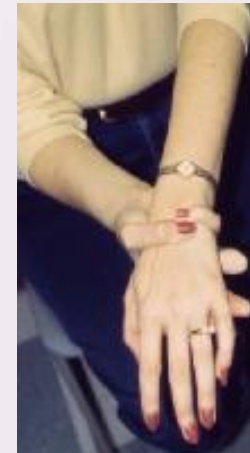
Box 2 Scoring of systemic features

- ▶ Wrist AND thumb sign – 3 (wrist OR thumb sign – 1)
- ▶ Pectus carinatum deformity – 2 (pectus excavatum or chest asymmetry – 1)
- ▶ Hindfoot deformity – 2 (plain pes planus – 1)
- ▶ Pneumothorax – 2
- ▶ Dural ectasia – 2
- ▶ Protrusio acetabuli – 2
- ▶ Reduced US/LS AND increased arm/height AND no severe scoliosis – 1
- ▶ Scoliosis or thoracolumbar kyphosis – 1
- ▶ Reduced elbow extension – 1
- ▶ Facial features (3/5) – 1 (dolichocephaly, enophthalmos, downslanting palpebral fissures, malar hypoplasia, retrognathia)
- ▶ Skin striae – 1
- ▶ Myopia > 3 diopters - 1
- ▶ Mitral valve prolapse (all types) – 1

Maximum total: 20 points; score ≥ 7 indicates systemic involvement; US/LS, upper segment/lower segment ratio.



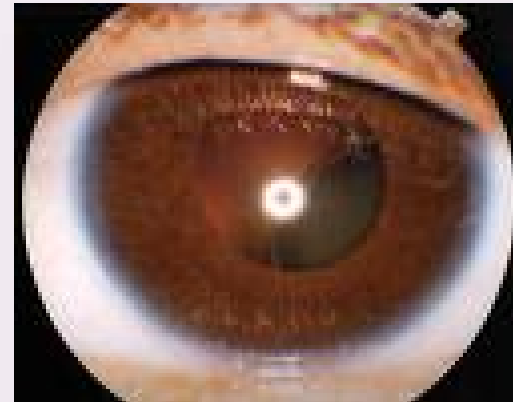
Steinberg (thumb) sign



Wrist sign

Nuevos criterios de Gante 2010

- **En ausencia de antecedentes familiares:**
 1. Afectación aórtica y Luxación cristalino
 2. Afectación aórtica y FBN1+ (descrita)
 3. Afectación aórtica y puntuación sistémica ≥ 7
 4. Luxación cristalino y FBN1+ (descrita con afectación aórtica)





Nuevos criterios de Gante 2010



- **En ausencia de antecedentes familiares:**
 1. Afectación aórtica y Luxación cristalino
 2. Afectación aórtica y FBN1+ (descrita)
 3. Afectación aórtica y puntuación sistémica ≥ 7
 4. Luxación cristalino y FBN1+ (descrita con afectación aórtica)

ELS: EL \pm punt sistémica + FBN1 sin alteración aórtica

MASS: Ao límite + puntuacion sistémica ≥ 5





Nuevos criterios de Gante 2010



- **Con antecedentes familiares:**
 1. Luxación cristalino
 2. Afectación aórtica
 3. Puntuación sistémica ≥ 7

Importante confirmar el Dx en el familiar!!





Nuevos criterios de Gante 2010

- **Cambios principales:**
 - Pilares dx: afectación aórtica y ocular
 - Más importancia al test genético aunque no imprescindible
 - **Definición detallada del diagnóstico diferencial**
 - El diagnóstico en <20 años

Nuevos criterios de Gante 2010

Table 1 Features of differential diagnosis

Differential diagnosis	Gene	Discriminating features
Loeys–Dietz syndrome (LDS)	TGFBR1/2	Bifid uvula/cleft palate, arterial tortuosity, hypertelorism, diffuse aortic and arterial aneurysms, craniosynostosis, clubfoot, cervical spine instability, thin and velvety skin, easy bruising
Shprintzen–Goldberg syndrome (SGS)	FBN1 and other	Craniosynostosis, mental retardation
Congenital contractural arachnodactyly (CCA)	FBN2	Crumpled ears, contractures
Weill–Marchesani syndrome (WMS)	FBN1 and ADAMTS10	Microspherophakia, brachydactyly, joint stiffness
Ectopia lentis syndrome (ELS)	FBN1 LTBP2 ADAMTSL4	Lack of aortic root dilatation
Homocystinuria	CBS	Thrombosis, mental retardation
Familial thoracic aortic aneurysm syndrome (FTAA)	TGFBR1/2, ACTA2	Lack of Marfanoid skeletal features, levido reticularis, iris flocculi
FTAA with bicuspid aortic valve (BAV)		
FTAA with patent ductus arteriosus (PDA)	MYH11	
Arterial tortuosity syndrome (ATS)	SLC2A10	Generalised arterial tortuosity, arterial stenosis, facial dysmorphism
Ehlers–Danlos syndromes (vascular, valvular, kyphoscoliotic type)	COL3A1, COL1A2, PLOD1	Middle sized artery aneurysm, severe valvular insufficiency, translucent skin, dystrophic scars, facial characteristics

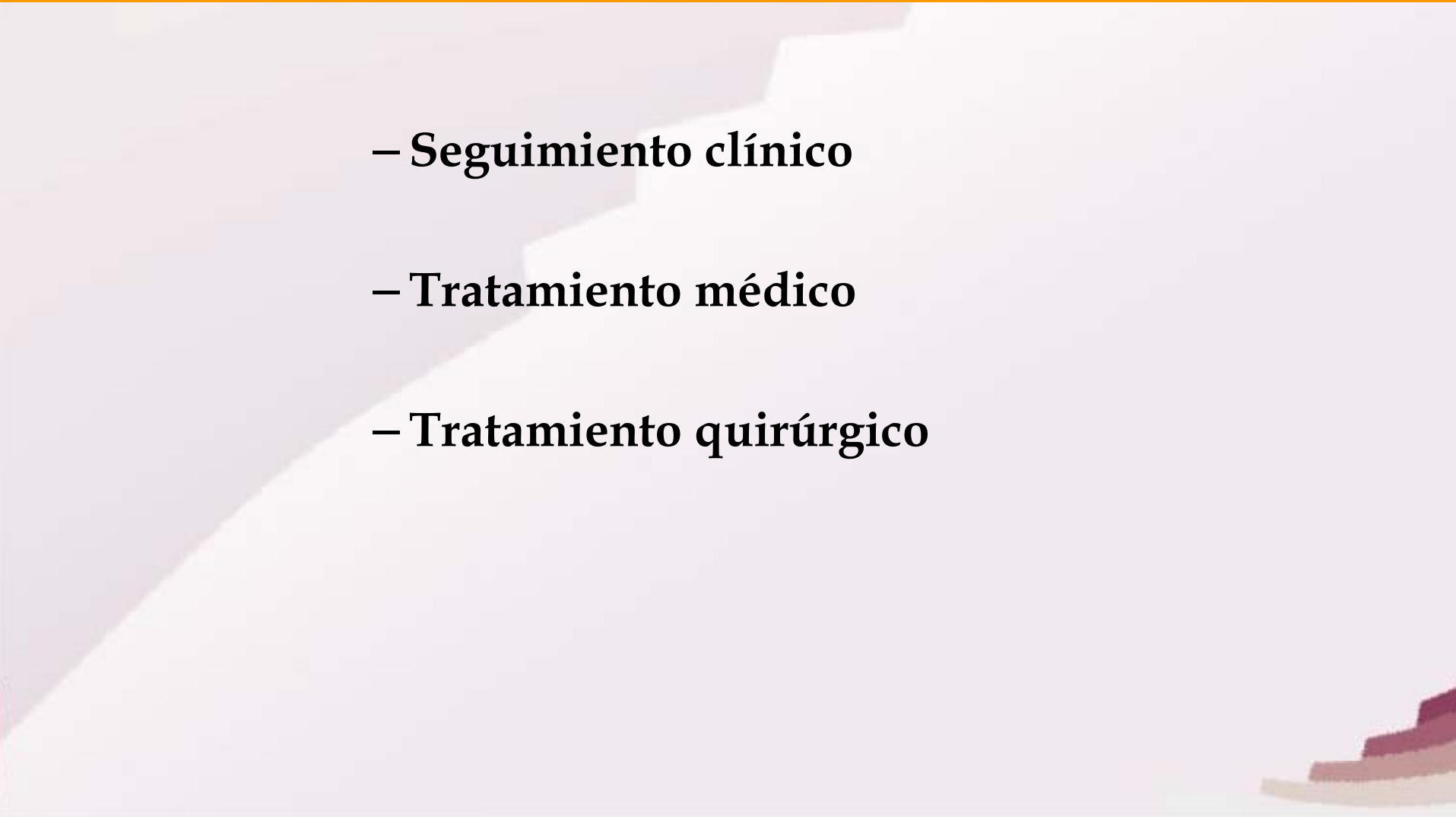


Nuevos criterios de Gante 2010

- **Z score** =
$$\frac{(\text{Measured root diameter} - \text{predicted AR})}{SD}$$
- **< 18 años:**
Gautier M, Nomograms for Aortic Root Diameters in Children Using Two-Dimensional Echocardiography. *Am J Cardiol* 2010
- **Adultos:**
Roman MJ Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989
Mean predicted AR (cm) for BSA = $1.92 + 0.74 \cdot \text{BSA}$
SD (cm) = 0.37 cm
- Marfan.org <http://www.marfan.org/>



Tratamiento

- Seguimiento clínico
 - Tratamiento médico
 - Tratamiento quirúrgico
- 



Tratamiento- Seguimiento clínico

1. Control clínico y por técnicas de imagen
 1. Control de la PA
2. Actividad física
 1. Evitar ejercicios isométricos, aeróbicos extenuantes y deportes de contacto
 2. Reorientación laboral
3. Reproducción
 1. Herencia: necesitaremos conocer la mutación!
 1. Dx preimplantacional (FIV)
 2. Dx prenatal (Bx corion)
 2. Gestación : Iao, Raíz aórtica ≤ 40 mm
4. Revisión del árbol familiar



Tratamiento médico

1. Guías AHA patología aórtica 2010

1. Betabloqueantes en pacientes con SM y aneurisma aórtico (Clase I, Evidencia B)
2. ARA2 en SM (Clase IIa, Evidencia B)

2. Guías ESC valvulopatías 2012

1. Betabloqueantes en pacientes con SM, antes y después de IQ
2. Losartan

Tratamiento médico

The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's Syndrome: A meta-analysis. Int J Cardiol 2005

Table 1

Marfan's syndrome study characteristics

Study	Year	Beta-blocker	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Age (mean)	Treated (no. of patients)	Untreated (no. of patients)
Silverman	1995	Atenolol Nadolol Propranolol Metoprolol	CC	Death prior to	37±17	191	226
Shores	1994	Propranolol	CC	>50 years <12 years Significant valve disease EF<50% Contraindication to beta-blockers	C: 13 T: 14	32	38
Roman	1993	Not clarified ^a	CC	None	28±15	79	34
Salim	1994	Propranolol Atenolol	CC	Severe LV dysfxn 1st visit at >21 years	C: 10.2±4.6 T: 14.1±3.4	100	13
Legget	1996	None	CC	None	Median 21 years	28	55
Tahernia	1993	Propranolol	CC	None	C: 10 T: 9	3	3

Clinical data from the six included studies is shown in the above table. Three studies were long-term follow-up studies which evaluated effect of beta-blockade on aortic dilatation. These studies (#2, #4, and #6) clearly separated treated from untreated Marfan's patients and included data on cardiovascular surgery, death and aortic dissection or rupture. The three remaining studies (#1, #3, and #5) were not designed to observe the effect of beta-blocker therapy on either aortic root size or on clinical outcome, however, the information was included in the reported data.

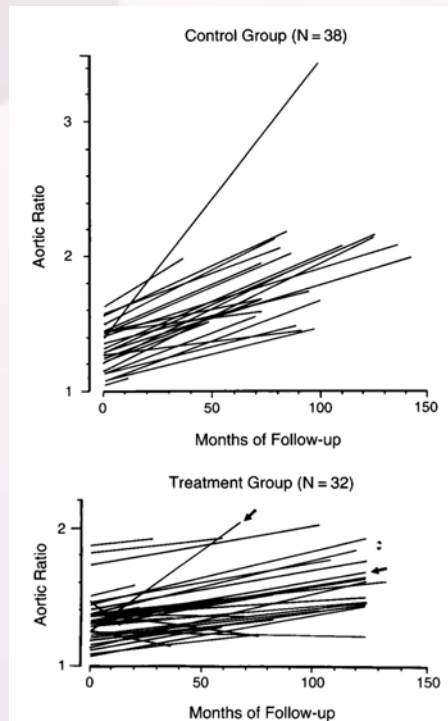
^a Primarily beta-blocker therapy, some patients on other blood pressure lowering medication.

Tratamiento médico

PROGRESSION OF AORTIC DILATATION AND THE BENEFIT OF LONG-TERM β -ADRENERGIC BLOCKADE IN MARFAN'S SYNDROME

JENNIFER SHORES, M.D., KENNETH R. BERGER, M.D., PH.D., EDMOND A. MURPHY, M.D., SC.D.,
AND REED E. PYERITZ, M.D., PH.D.

NEJM 1994



n= 70
FU 10a

Tratamiento médico

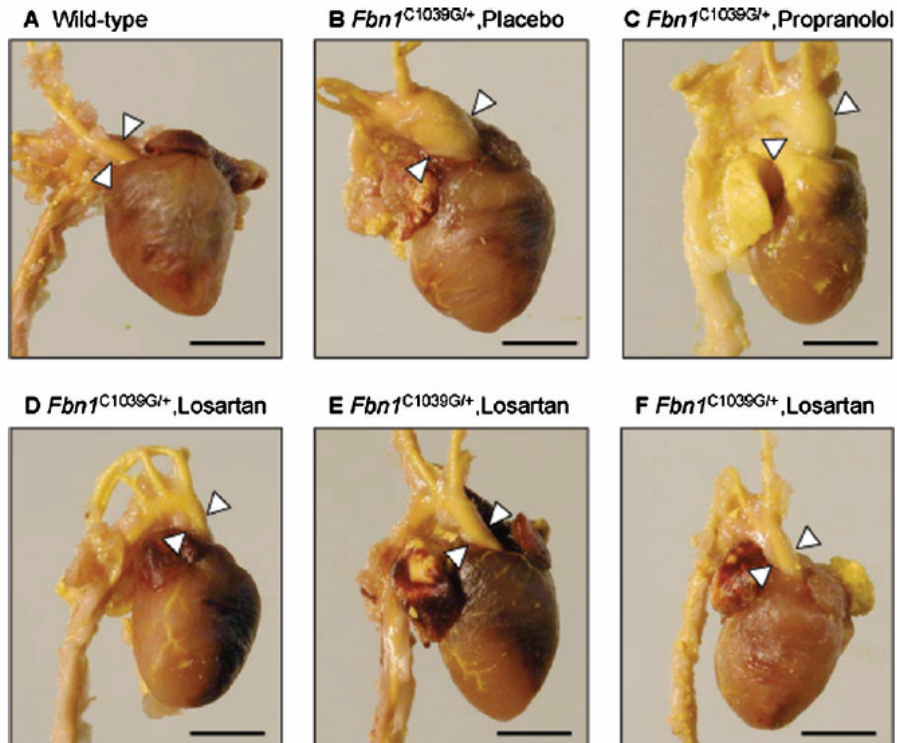
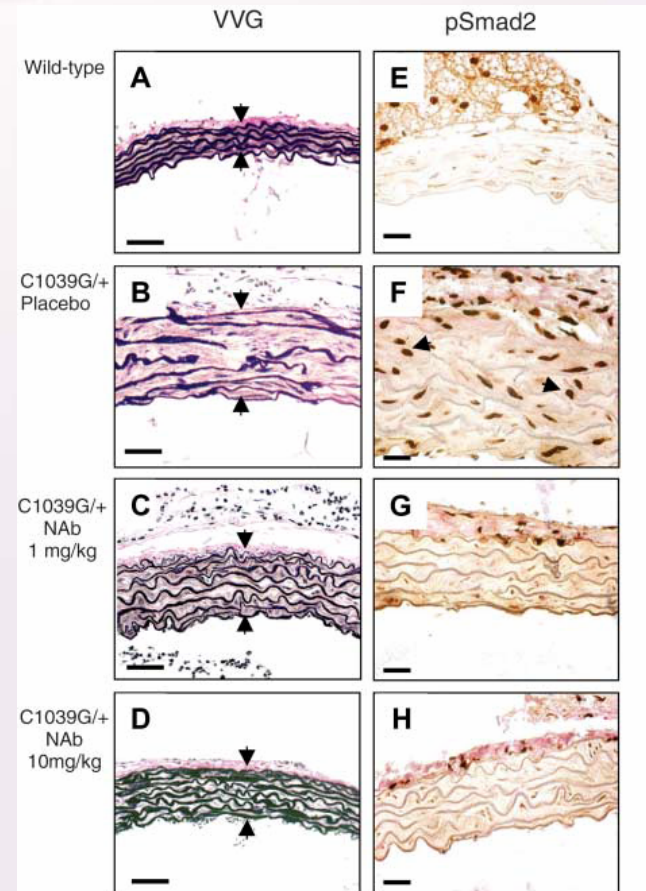


Figure 1
 Losartan prevents aortic aneurysm in mice. Representative mouse ascending aortas (arrowheads) are shown after latex injection. (A) Wild-type mouse. (B-F) Mice heterozygous for *Fbn1* mutation (C1039G), treated with placebo (B), propranolol (C), or losartan (D-F). Scale bars: 4 mm. From *Science* (34), with permission.



Tratamiento médico

Clinicaltrials.gov

Intervención	Num estudios
1. Losartan 2. Betabloqueantes	5
1. Losartan 2. Placebo	2
1. Losartan+Betabloqueante 2. Losartan 3. Betabloqueante	1



Tratamiento médico

Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial

Maarten Groenink^{1,2,3*}, Alexander W. den Hartog^{1,2†}, Romy Franken^{1,2†}, Teodora Radonic⁴, Vivian de Waard⁵, Janneke Timmermans⁶, Arthur J. Scholte⁷, Maarten P. van den Berg⁸, Anje M. Spijkerboer³, Henk A. Marquering^{3,9}, Aeilko H. Zwinderman^{1,4}, and Barbara J.M. Mulder^{1,2}

Eur Heart J. 2013 Sep 2.



Tratamiento quirúrgico

1. Guías AHA patología aórtica 2010

- Raiz aórtica $\geq 50\text{mm}$ Clase I, Evidencia C)
Precoz (45-50mm) si:
 - Antec familiares de disección a $\text{Ø} < 50\text{mm}$.
 - Crecimiento rápido ($>5\text{mm/año}$)
 - IAo significativa
- 1º Técnica de David (Reimplantación) y sino Bentall (Clase I, Evidencia B)



Tratamiento quirúrgico

2. Guías ESC 2012 valvulopatías

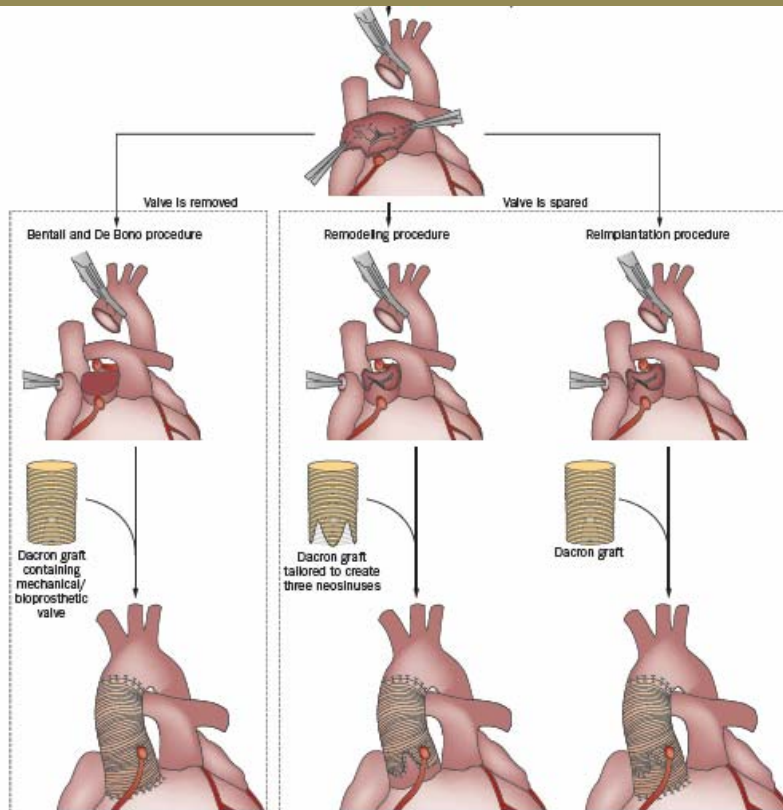
- Raíz aórtica $\geq 50\text{mm}$ (Clase I, Evidencia C)
- Precoz ($>45\text{mm}$) si: antec familiares, crecimiento rápido (2mm/yr), Iao severa, deseo gestacional.
- Deseo gestacional y raíz $40\text{-}45\text{mm}$: será importante
 - Crecimiento previo
 - Historia familiar de dissección
 - Para desaconsejar la gestación o recomendar IQ

Tratamiento quirúrgico

Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis

Umberto Benedetto,¹ Giovanni Melina,¹ Johanna J M Takkenberg,²
Antonino Roscitano,¹ Emiliano Angeloni,¹ Riccardo Sinatra¹

Heart . 2011 Jun



Bentall-Bono

Yacoub

David



Tratamiento quirúrgico

Aorta torácica descendente y abdominal

- Aumento de patología en aorta descendente
- La cirugía de la aorta torácica descendente es altamente compleja
- Tto endovascular es el tto de elección en pacientes no Marfan pero contraindicado en el Marfan por sus complicaciones a medio plazo:
 - La aorta continua dilatando
 - Complicación frecuente: disección retrógrada de la aorta ascendente
 - Se reserva para casos urgentes en que IQ esta totalmente contraindicada

XXXIV Congreso Nacional de la
Sociedad Española de Medicina Interna
(SEMI)

21-23 Noviembre 2013 Palacio de Ferias y Congresos de Málaga. **Málaga**

XXIX Congreso de la Sociedad Andaluza
de Medicina Interna (SADEMI)

**Muchas gracias por vuestra
atención**

XXXIV Congreso Nacional de la
Sociedad Española de Medicina Interna
(SEMI)

21-23 Noviembre 2013 Palacio de Ferias y Congresos de Málaga. **Málaga**

XXIX Congreso de la Sociedad Andaluza
de Medicina Interna (SADEMI)