

## **La enfermedad de la válvula mitral en pacientes con síndrome de Marfan sometidos a reemplazo de la raíz de la aorta**

### **Mitral Valve Disease in Patients with Marfan Syndrome Undergoing Aortic Root Replacement**

El síndrome de Marfan es una entidad hereditaria autosómica dominante (en el 25% de los casos es esporádico) caracterizada por un espectro de manifestaciones causadas por un defecto genético hereditario del conectivo o conjuntivo. es decir, el tejido que sostienen y sujetan los órganos y otras estructuras corporales. de transmisión autosómica dominante que afecta el gen FBN1 localizado en el cromosoma 5(bandas q15-q23) que codifica la fibrilina del tejido conectivo.

Las anomalías en esta proteína causan una miríada de afectaciones en diversos sistemas, predominando las manifestaciones de:

#### **1) Sistema musculoesquelético y ligamentos:**

Las personas con síndrome de Marfan generalmente son altas y delgadas, y tienen brazos, piernas y dedos de pies y manos desproporcionadamente largos (**Figura 1**), característicos ligamentos laxos (**Figura 2**): arcnodactilia (dedos anormalmente largos y delgados o dedos de madona dolicoostenomelia (miembros largos relativos a la longitud del tronco), pie plano, manifestaciones orofaciales como facie larga y estrecha, (**Figura 3**) (dolicocefalia y forma facial leptoprosopica es decir tener una cara larga, estrecha con un índice facial de 88.0 a 92.9 medido en la cabeza viva y de 90.0 a 94.9 en el cráneo) paladar alto y arqueado y dientes apiñados (**Figura 4**). Los odontólogos son frecuentemente los primeros en encontrar pacientes con síndrome de Marfan en una edad temprana, ya que con frecuencia se presentan para tratamiento odontológico. Son frecuentes las deformidades torácicas (pectus excavatum y pectus carinatum. El *pectus carinatum* se considera más específico del síndrome de Marfan) y escoliosis toracolumbar, (**Figura 5**).

El pie de valgo con un talón en valgo marcado son hallazgos del síndrome de Marfan. (**Figura 6**).

**Figura 1**



Mostrando la aracnodactilia (dedos de araña) y los o dedos de Madona. **La Virgen del burgomaestre Meyer**, también conocida como **Madona del burgomaestre** Jakob Meyer o Madona de Darmstadt es una pintura de Hans Holbein el Joven. La pintura pertenece a la Hessische Hausstiftung (Fundación Hessiana). Normalmente se encuentra en el Palacio del Gran Duque de Darmstadt, de donde deriva su nombre popular de Madona de Darmstadt (en alemán, Darmstädter Madonna). Se trata de un óleo sobre madera de conífera con 144 cm de alto y 101 de ancho. La madera en concreto sería de abeto, según Imdahl en el catálogo de la exposición de 2004. En el Städel se define al cuadro como óleo en madera de tilo. El catálogo de la exposición Holbein. Los años en Basilea se refiere a este material como madera resinosa. Se cree que fue una encomienda realizada entre los años 1526 y 1529

**Figura 2**



Mostrando los ligamentos laxos característicos del Marfan

**Figura 3**



**Mostrando la dolicocefalia** y forma facial leptoprosopica es decir tener una cara larga, estrecha.

**Figura 4**



Paladar alto y arqueado y dientes apiñados de un paciente Marfan

**Figura 5**



Severo pectus excavatum en un hombre de 29 años afectado por el síndrome de Marfan. El paciente no se quejaba de ningún problema respiratorio.

**Figura 6**



Pie de valgo con un talón en valgo marcado en un hombre de 23 años afectado por el síndrome de Marfan.

- 2) **Cardíaco:** dilatación de raíz de la aorta, insuficiencia aórtica de causa aórtica, aneurisma disecante, prolapso mitral (PVM)

## Manifestaciones cardiovasculares del síndrome de Marfan

Lesión característica	Síntomas	Frecuencia Complicaciones	Complicaciones	Comentarios
Dilatación de la raíz de aorta	No	60–80%	Disección de aorta	La disección es rara en niños menores de 10 años
Dilatación de la arteria pulmonar	No	76%	Disección es rara	Encontrado en aquellos con < 40 años
Regurgitación Mitral/prolapso/calcificación anular	Palpitaciones, disnea	52–68%	Arritmias, endocarditis Disfunción ventricular	La regurgitación puede ser intermitente o aguda en caso de ruptura de cuerda tendinosa.
Dilatación de la aorta ascendente	No		Disección de aorta	Rara en niños
Disfunción endotelial y anormal elasticidad de la aorta I	No	80–100%	Aumento de la rigidez vascular	Puede contribuir al riesgo de disección
Prolapso de la válvula tricúspide	Ninguna a menos que sea grave	4% y 36% em el tipo infantil	Puede progresar requiriendo reparación	Enfermedad grave poco común, excepto en el tipo infantil
Disfunción del VI	Disnea	Hasta 100%	Diastólica Puede ser progresivo a la disfunción sistólica	Puede ocurrir a pesar de las válvulas normales

### 3) Ojos

Miopía frecuentemente extrema, cataratas, desprendimiento de retina y dislocación superior del cristalino (subluxación) con iridodonesis (movimiento agitante del iris), descollamiento de retina y glaucoma.

### 4) Afectación de la duramadre

Ectasia dural (**Foran 2005**) una expansión del saco dural que rodea la médula espinal. Es una de las manifestaciones ortopédicas más comunes del síndrome de Marfan. La manifestación es el dolor lumbar, de cabeza, proximal en la pierna, debilidad y entumecimiento por encima y por debajo de la rodilla, y dolor genital / rectal. Los síntomas,

cuando están presentes, son generalmente moderados a severos, ocurren varias veces por semana (a menudo diariamente), comúnmente se agravan por la postura erguida.

### 5) Piel

Muchas personas con síndrome de Marfan desarrollan estrías en la piel, incluso sin ningún cambio de peso. Estas estrías pueden ocurrir a cualquier edad y no representan riesgo para la salud. Sin embargo, las personas con síndrome de Marfan también tienen un mayor riesgo de desarrollar una hernia abdominal o inguinal, en la que se desarrolla un bulto que contiene parte de los intestinos. Una característica o síntoma del síndrome de Marfan son los tumores de la piel, llamados siringomas. Los siringomas ocurren con mayor frecuencia alrededor de los ojos y los párpados, pero otras áreas del cuerpo pueden verse afectadas Figura 7.

**Figura 7**



Siringomas perioculares típicos del Marfan

### 6) Tegumentos

Al menos uno de los siguientes criterios menores:

- Estrías marcadas en ausencia de variaciones ponderales importantes, embarazo o estrés repetido
- Hernia recurrente o incisional.

### 7) Pulmón (**Robbins 2000**)

Es importante que portadores del síndrome de Marfan no fumen, ya que tienen un mayor riesgo de daño pulmonar. Cualquier problema con la respiración durante el sueño

#### **Datos epidemiológicos**

**Prevalencia** estimada de  $\approx 1: 5000$ .

**Sexo:** afecta ambos de igual forma

**Raza:** sin predilección.

#### **Fisiopatología y etiología**

Varios investigadores han estudiado moléculas que se encuentran en la matriz extracelular en un intento por dilucidar la causa del síndrome de Marfan. Estas moléculas incluyen colágeno,

elastina, ácido hialurónico y la fibrilina esta última una proteína de 350 kDa, identificada mediante el uso de anticuerpos monoclonales producidos contra miofibrillas. Luego, se usaron estudios de inmunofluorescencia para comparar la reactividad tanto en sujetos sanos como en aquellos con SFM. Durante este período, se utilizó una tecnología similar para construir un mapa de exclusión genética que condujo a la localización del defecto en el cromosoma 15 (bandas q15-q23).

Se han identificado varias mutaciones en el gen de la fibrilina, la mayoría de las cuales afectan los residuos de cisteína dentro de la microfibrilla. Se cree que estas mutaciones producen una fibrilina defectuosa que produce plegamiento anormal de la proteína debido a la alteración de la unión entre los residuos de cisteína, que a su vez causa una producción defectuosa de microfibrilla.

El diagnóstico de síndrome de Marfan es basado en la nosología de Ghent revisada de 2010 (**Loeys 2010**) que sustituye a la de Gante.

### Criterios diagnósticos de la nosología de Gante

Órgano/sistema	Requisitos para la clasificación de criterio mayor	Requisitos para la afectación de órgano/sistema
<b>Esqueleto</b>	Al menos cuatro de los siguientes: Pectus carinatum. Pectus excavatum que requiere cirugía. Ratio entre segmentos reducido o ratio envergadura y estatura elevado (<1,05). Signos del pulgar y muñeca positivos. Escoliosis (20°) o espondilolistesis. Extensión del codo reducida (<170°). Desplazamiento medial del maléolo interno causando pie plano. Protrusión acetabular	Al menos dos hallazgos para criterio mayor, o una de esa lista y dos de los siguientes criterios menores: Pectus excavatum de moderada a severidad. Hiperlaxitud articular. Paladar con arco pronunciado o aglomeración dental. Apariencia facial característica (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisura palpebral baja)
<b>Ojos</b>	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 miosis reducida
<b>Cardiovascular</b>	Al menos uno de los siguientes:	Al menos uno de los siguientes criterios menores:

	1. Dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación, afectando a los senos de Valsalva 2. Disección de la aorta ascendente	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
<b>Pulmonares</b>	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Neumotórax espontáneo 2. Bullas apicales
<b>Tegumentares</b>	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Estrías marcadas en ausencia de variaciones ponderales importantes, embarazo o estrés repetido 2. Hernia recurrente o incisional
<b>Duramater</b>	Ectasia dural lumbosacra	Ninguna

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. **(De Paepe 1996)**.

### Nueva nosología

Con objeto de salvar las limitaciones que se han detectado en la nosología de Gante, así como por la necesidad de definir mejor ciertas categorías diagnósticas, identificar individuos que podrían tener diagnóstico alternativo o concretar guías de manejo para varios grupos de pacientes, tales como niños que no reúnen criterios suficientes pero que pueden hacerlo en el futuro, se ha propuesto una revisión de la nosología Gante.

Un panel internacional de expertos en el diagnóstico y manejo del SMF convocado en Bruselas por la National Marfan Foundation (EE.UU.) propuso y publicó recientemente la nosología Gante revisada (*the revised Ghent nosology*) basándose en la revisión crítica de amplias cohortes de pacientes publicadas y las opiniones expertas de los miembros del panel, con extensa experiencia en la aplicación de los criterios clásicos, en el diagnóstico diferencial del SMF, y en la solidez y las limitaciones del estudio genético.

### Cambios mayores en las guías diagnósticas **(Loeys 2001a)**

Se concede mayor valor a dos hallazgos cardinales del síndrome de Marfan, el aneurisma/disección de la raíz aórtica y la ectopia lentis, siendo suficiente la combinación de ambas para establecer el diagnóstico. El resto de las manifestaciones oculares y

cardiovasculares, así como los hallazgos de otros órganos/sistemas, contribuyen a un *score* sistémico (tabla 2) que guía el diagnóstico cuando está presente la enfermedad aórtica pero no la ectopia lentis.

**Tabla 2. Score de hallazgos sistémicos**

Signo de la muñeca y el pulgar: 3 (signo de la muñeca o pulgar: 1)
<i>Pectus carinatum</i> : 2 ( <i>pectus excavatum</i> o asimetría pectoral: 1)
Deformidad retropié: 2 (pie plano: 1)
Neumotórax: 2
Ectasia dural: 2
Protrusión acetabular: 2
SS/SI reducida y ratio brazo/estatura incrementada y escoliosis no severa: 1 <b>Observación:</b> MS/MI: ratio segmento superior/inferior.
Escoliosis o cifosis toracolumbar: 1
Extensión reducida del codo: 1
Hallazgos faciales (3/5): 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral baja, hipoplasia malar, retrognatia)
Estría cutánea: 1
Miopía >3 dioptrías: 1
Prolapso mitral (todos los tipos): 1

Puntaje total: máximo de 20 puntos; un score  $\geq 7$  diagnóstico positivo.

- Al estudio genético molecular de *FBN1* y otros genes relevantes (p. ej., *TGFBR1* y *TGFBR2*) se le asigna un papel más prominente. En la práctica no es requisito formal (teniendo en cuenta la carga económica que impone y la ausencia de un 100% de sensibilidad y especificidad), pero se considera adecuado cuando esté disponible.
- Algunas de las manifestaciones del síndrome de Marfan menos específicas pierden importancia en la evaluación diagnóstica.
- Los nuevos criterios formalizan el concepto de requerirse consideraciones diagnósticas y pruebas adicionales si los pacientes reúnen suficientes criterios para síndrome de Marfan pero muestran hallazgos inesperados, sobre todo ante la posibilidad de un diagnóstico alternativo específico. Se enfatiza especialmente en los síndromes de Sphrintzen-Goldberg (SSG) y de Loeys-Dietz (SLD), y en la forma vascular del síndrome de Ehlers-Danlos (SEDv).

### Perfiles diagnósticos

En la nosología revisada, los nuevos criterios diagnósticos se han definido para un paciente índice esporádico o para un paciente con una historia familiar positiva (Tabla 3).

- **A.** En ausencia de historia familiar de SMF, el diagnóstico puede ser establecido en cuatro escenarios distintos:
  - **1.** La presencia de disección o dilatación de la raíz aórtica ( $Z$ -score  $\geq 2$ , ajustado a edad y superficie corporal) y ectopia lentis indica el diagnóstico de SMF, independientemente de la existencia de hallazgos sistémicos, salvo cuando éstos sean indicativos de SSG, SLD o SEDv.
  - **2.** La presencia de disección o dilatación ( $Z$ -score  $\geq 2$ ) y la identificación de una mutación causal en *FBN1* es suficiente para establecer el diagnóstico, aun en ausencia de ectopia lentis.

- **3.** En presencia de disección o dilatación ( $Z$ -score  $\geq 2$ ), sin ectopia lentis y ausencia o desconocimiento de mutaciones en *FBN1*, puede establecerse el diagnóstico de SMF cuando existan suficientes hallazgos sistémicos ( $\geq 7$  puntos), aunque se deben excluir en este caso la posibilidad de SSG, SLD o SEDv con los estudios correspondientes.
- **4.** En presencia de ectopia lentis pero sin dilatación/disección aórtica, la identificación de una mutación en *FBN1* previamente asociada a enfermedad aórtica permite confirmar el síndrome de Marfan. Si la mutación en *FBN1* no está asociada a enfermedad cardiovascular el paciente sería clasificado como síndrome de ectopia lentis.
- **B.** En caso de individuos con historia familiar de síndrome de Marfan, el diagnóstico puede ser establecido por la presencia de ectopia lentis, un *score* sistémico  $\geq 7$  puntos o la presencia de dilatación de la raíz aórtica ( $Z \geq 2$  en adultos  $\geq 20$  años, o  $Z \geq 3$  en individuos  $< 20$  años).

**Tabla 3. Criterios Ghent revisados para diagnóstico del síndrome de Marfan**

En ausencia de historia familiar de síndrome de Marfan
1. Ao ( $Z \geq 2$ ) y EL=SMF
2. Ao ( $Z \geq 2$ ) y mutación <i>FBN1</i> =SMF
3. Ao ( $Z \geq 2$ ) y <i>score</i> sistémico ( $\geq 7$ puntos)=SMF <sup>a</sup>
4. EL y <i>FBN1</i> identificada en individuos con aneurisma aórtico=SMF
• EL con o sin <i>score</i> sistémico, sin mutación en <i>FBN1</i> , o con mutación <i>FBN1</i> no relacionada con aneurisma/disección aórtica=SEL
• Ao ( $Z \geq 2$ ) y <i>score</i> sistémico ( $Z \geq 5$ ) sin EL=MASS
• PVM y Ao ( $Z < 2$ ) y <i>score</i> sistémico ( $< 5$ ) sin EL=SPVM
En presencia de historia familiar (HF) de síndrome de Marfan
5. EL y HF de SMF=SMF
6. <i>Score</i> sistémico $\geq 7$ puntos y HF de SMF=SMF <sup>a</sup>
7. Ao ( $Z \geq 2$ en mayores de 20 años, $Z \geq 3$ en menores de 20 años) e HF de SMF=SMF <sup>a</sup>

Ao: diámetro aórtico en senos de Valsalva (indicado por  $Z$ -score) o disección; mutación *FBN1*: mutación en fibrilina 1; EL: ectopia lentis; MASS: fenotipo con miopía, prolapso mitral, dilatación limítrofe de raíz aórtica ( $Z < 2$ ), estrías y hallazgos esqueléticos; PVM: prolapso de válvula mitral; SEL: síndrome de ectopia lentis; SMF: indica síndrome de Marfan; SPVM: síndrome de prolapso de válvula mitral;  $Z$ :  $Z$ -score.

A Advertencia: descartar síndrome de Shprintzen-Goldberg, síndrome de Loeys-Dietz o Ehlers-Danlos tipo vascular y tras estudio de mutaciones en *TGFBR1/2*, *COL3A1* y bioquímica de colágeno.

Además, se consideran dos nuevas situaciones en menores de 20 años. En primer lugar, el «trastorno inespecífico del tejido conectivo» para los casos con insuficientes hallazgos sistémicos ( $< 7$ ) y/o dimensiones limítrofes de la raíz aórtica ( $Z < 3$ ), sin mutación de *FBN1*. En segundo lugar, el término «SMF potencial» se aplicaría en los casos, esporádicos o familiares, con mutación identificada en *FBN1* pero dimensiones que no alcanzan un  $Z$  score de 3.

En adultos, se definen además tres categorías alternativas: síndrome de ectopia lentis (SEL), síndrome de prolapso de válvula mitral (SPVM) y el fenotipo MASS.

Finalmente, reconocen que algunos pacientes son difíciles de clasificar debido a la superposición de fenotipos en distintas entidades.

## **Consideraciones específicas**

### **Criterios cardiovasculares**

Un criterio diagnóstico clave en la nueva nosología es la disección o dilatación de la raíz aórtica. El aneurisma es definido como la dilatación de la raíz aórtica al nivel de los senos de Valsalva. La mayor medida de la raíz obtenida correctamente debe ser corregida según la edad y la superficie corporal e interpretada como un Z-score (**Loeys 2010a**). Si la evaluación ecocardiográfica transtorácica no permite una adecuada visualización de la aorta proximal, se deben aplicar otras técnicas de imagen, tales como el ecocardiograma transesofágico, la tomografía computarizada o la resonancia magnética y aplicar los nomogramas correspondientes.

El prolapso de la válvula mitral se incluye en el *score* sistémico, sin criterio específico en su diagnóstico, debiéndose aplicar la práctica habitual.

Aunque la dilatación o disección de la aorta torácica en ausencia de dilatación de la raíz puede suceder en el síndrome de Marfan, esta es excepcional y, dada la baja especificidad, no se incluye entre los criterios diagnósticos. Sin embargo, el estudio de imagen intermitente en la aorta torácica descendente está indicado en individuos con sospecha de síndrome de Marfan, aun en ausencia de dilatación de la raíz.

### **Criterios oculares**

Los hallazgos oculares fundamentales en el síndrome de Marfan son la miopía y la ectopia lentis. Esta última se basa en la exploración con lámpara de hendidura bajo dilatación máxima de la pupila. La miopía es muy frecuente y suele ser de presentación precoz y rápidamente progresiva, de modo que un defecto superior a 3 dioptrías contribuye al diagnóstico en el *score* sistémico, si bien dado que es un hallazgo habitual en la población general solo se le atribuye un punto es tal *score*.

### **Criterios sistémicos**

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Marfan en otros órganos y sistemas fueron críticamente evaluadas por su especificidad y utilidad diagnóstica basada en la opinión experta y la literatura disponible. Varios de los criterios «menores» de la nosología de Ghent se eliminan, pero los hallazgos sistémicos más selectivos se incluyen en el *score* sistémico (Tabla 2).

A la combinación de los signos de la muñeca y el pulgar se les asigna tres puntos. El signo del pulgar es positivo cuando la falange distal del mismo se extiende al borde cubital de la palma, con o sin ayuda del paciente o examinador para lograr la máxima abducción. El signo de la muñeca es positivo cuando la punta del pulgar cubre enteramente las uñas de los cinco dedos cuando envuelve la muñeca contralateral. Si uno de los dos signos está ausente, solo se asigna un punto.

Se asignan dos puntos a la deformidad anterior del tórax, deformidad del retropié, neumotórax espontáneo, ectasia dural y protrusión acetabular. El *pectus carinatum* se considera más específico del síndrome de Marfan que el *pectus excavatum*, asignándosele 2 puntos.

Se asigna un punto a ocho manifestaciones, que incluyen una cardiovascular (prolapso de válvula mitral), una ocular (miopía  $\geq 3$  dioptrías) y seis de otros órganos/sistemas. Estas son menos específicas y pueden observarse en otros trastornos del tejido conectivo o como variación normal en la población general.

La presencia de una relación reducida entre segmento superior y segmento inferior ( $< 0,85$  para adultos blancos) y ratio envergadura y estatura incrementada ( $> 1,05$  para adultos) contribuye en un solo punto en el score sistémico. La escoliosis de al menos  $20^\circ$  de ángulo de Cobb o una exagerada cifosis toracolumbar, una extensión reducida del codo, los hallazgos faciales (dolicocefalia, fisura palpebral baja, enoftalmos, retrognatia e hipoplasia malar) y la presencia de estrías atróficas (no asociadas con cambios de peso acentuados) tienen asignados un punto cada una.

Se eliminan así de la nosología actual la hiperlaxitud articular, el arco paladar aumentado y la hernia recurrente o incisional.

### **Criterio genético**

En la nosología revisada se otorga un peso mayor a la genética en el diagnóstico de síndrome de Marfan y los síndromes relacionados, estableciéndose criterios de causalidad a las mutaciones en *FBN1*. En el caso de que la mutación haya sido descrita previamente, debe demostrarse cosegregación familiar. Si la mutación no está descrita previamente, se deben tener en cuenta que tenga probabilidad de ser patogénica (mutación sin sentido o *nonsense*, inserción/delección, mutaciones *splice site* o *missense* de determinadas características, etc.), y debe demostrarse, si es posible, cosegregación en la familia.

Las manifestaciones cardíacas de síndrome de Marfan incluyen dilatación de la raíz aórtica que puede complicar con aneurisma disecante y el prolapso de la válvula mitral (PVM) (**Maron 2005**). Existen pocos datos que describan el PVM en pacientes sometidos a reemplazo de raíz aórtica.

En adultos con síndrome de Marfan, la sustitución electiva de la raíz aórtica está indicada cuando el diámetro es  $\geq 50$  mm. En pacientes con un diámetro aórtico  $< 50$  mm, la intervención se considera ante un crecimiento anual  $> 5$  mm, si hay una regurgitación aórtica, o si hay antecedentes familiares de disección de la aorta (**Hiratzka 2010**).

Se han alcanzado grandes mejoras en el procedimiento de reemplazo de la raíz aórtica desde que el mismo se describió por la primera vez hace 40 años (**Zehr 2004**) y el uso del reemplazo de raíz con preservación de válvula es cada vez más común en pacientes con síndrome de Marfan. El PVM es la segunda manifestación cardíaca más común del síndrome de Marfan;  $\leq 91\%$  de los pacientes portadores del síndrome tienen PVM (**Brown 1975**). Aunque el PVM puede ser asintomático por un período prolongado, puede presentarse como regurgitación mitral aguda y severa en consecuencia de la rotura de las cuerdas tendinosas (**Jerساتy 1985**).

#### La válvula mitral

El PVM en pacientes con síndrome de Marfan que se presentan para la reparación de un aneurisma de la raíz aórtica rara vez se discute en la literatura. Abordar la enfermedad de la

válvula mitral en pacientes con síndrome de Marfan que serán sometidos a reemplazo de raíz aórtica es importante debido a la relación anatómica entre las 2 válvulas y el desafío potencial asociado con operar la válvula mitral después del reemplazo de la raíz aórtica. Cuando los pacientes sin trastornos del tejido conectivo tienen regurgitación mitral en el momento del reemplazo de la raíz aórtica, la intervención en la válvula mitral se realiza si la gravedad de la regurgitación mitral es al menos moderada (**Barreiro 2005**). Del mismo modo, los pacientes de síndrome de Marfan con PVM pueden beneficiarse de la restauración de la válvula mitral durante la cirugía de la raíz aórtica. Sin embargo, hay poca evidencia para ayudar a guiar las decisiones con respecto al manejo de la enfermedad de la válvula mitral en pacientes con síndrome de Marfan sometidos a una operación de reparación de dilatación de la aorta ascendente con disfunción de la válvula aórtica.

Kunkala y col (**Kunkala 2017**) analizaron retrospectivamente los datos de 166 pacientes portadores de síndrome de Marfan con PVM que se inscribieron en un registro prospectivo multicéntrico de pacientes sometidos a reparación de aneurisma de la raíz aórtica. Los autores tuvieron como objetivo describir la prevalencia, severidad y tratamiento de las manifestaciones de la válvula mitral, así como los resultados postoperatorios en pacientes portadores de síndrome de Marfan con PVM que se sometieron a cirugía de reemplazo de la raíz aórtica.

Del total de 166 pacientes, 9% tenían insuficiencia mitral grado  $> 2$  y 10% tenían insuficiencia mitral grado 2. La gravedad del PVM e insuficiencia mitral se evaluó mediante ecocardiografía preoperatoriamente y  $\leq 3$  años después de la operación. 41 pacientes (25%) fueron sometidos a reemplazo valvular aórtico de injerto compuesto, y 125 (75%) a procedimientos de preservación valvular aórtica; ambos grupos presentaban prevalencias similares de grado insuficiencia mitral  $> 2$ . 20%(33 pacientes) se sometieron a intervención concomitante de la válvula mitral (reparación,  $n = 29$ ; reemplazo,  $n = 4$ ), incluidos los 15 pacientes con grado insuficiencia mitral  $> 2$ . Solo 1 paciente requirió reintervención en la válvula mitral durante un seguimiento medio de  $31 \pm 10$  meses. El eco realizado  $21 \pm 13$  meses después de la cirugía reveló insuficiencia mitral  $> 2$  en solo 3 pacientes (2%). Ocurrieron una muerte temprana y 2 tardías.

Los autores concluyeron que, aunque la mayoría de los pacientes con síndrome de Marfan que se someten a reemplazo electivo de raíz aórtica tienen PVM, solo el 20% tienen procedimientos concomitantes de la válvula mitral. Estos procedimientos concomitantes no parecen aumentar el riesgo operatorio. En pacientes con un grado de insuficiencia mitral  $\leq 2$  que no se someten a un procedimiento concomitante de la VM, la incidencia a corto plazo de insuficiencia mitral progresiva es baja; sin embargo, se necesita más seguimiento para determinar si los pacientes con PVM y grado insuficiencia mitral  $\leq 2$  se beneficiarían de la intervención profiláctica en la válvula mitral.

## Referencias

1. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ 3rd, et al, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*. 2002;106:1355–1361.
2. Barreiro CJ, Patel ND, Fitton TP, et al. Aortic valve replacement and concomitant mitral valve regurgitation in the elderly: impact on survival and functional outcome. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I443–I447.

3. Brown OR, DeMots H, Kloster FE, et al. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an ECHOCARDIOgraphic study. *Circulation*. 1975;52:651–657.
4. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996 ;62(4):417-26.
5. Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J*. 2010;31:2223–2229.
6. Foran JR1, Pyeritz RE, Dietz HC, Sponseller PD. Characterization of the symptoms associated with dural ectasia in the Marfan patient. *Am J Med Genet A*. 2005 Apr 1;134A(1):58-65.
7. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999;341:1–7.
8. Hayek E, Gring CN, Griffin BP. Mitral valve prolapse. *Lancet*. 2005; 365:507–518.
9. Hess PJ Jr, Klodell CT, Beaver TM, Martin TD. The Florida sleeve: a new technique for aortic root remodeling with preservation of the aortic valve and sinuses. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:748–750.
10. Hickey AJ, Wilcken DE, Wright JS, Warren BA. Primary (spontaneous) chordal rupture: relation to myxomatous valve disease and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:1341–1346.
11. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:e27–e129.
12. Jeresaty RM, Edwards JE, Chawla SK. Mitral valve prolapse and ruptured chordae tendineae. *Am J Cardiol*. 1985;55:138–142.
13. Judge DP, Rouf R, Habashi J, Dietz HC. Mitral valve disease in Marfan syndrome and related disorders. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011;4:741–747.
14. Kogure K. Pathology of chronic mitral valvular disease in the dog. *Nihon Juigaku Zasshi*. 1980;42:323–335.
15. Kunkala MR, Schaff HV, Li Z, et al. Mitral valve disease in patients with Marfan syndrome undergoing aortic root replacement. *Circulation*. 2013 Sep 10;128(11 Suppl 1):S243-7.
16. Loeys B, Nuytinck L, Delvaux I, De Bie S, De Paepe A. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med*. 2001 Nov 12;161(20):2447-54.
17. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476–485. 2.
18. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, et al. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1340–1345.

19. Miller DC. Valve-sparing aortic root replacement in patients with the Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:773–778.
20. Miyatake K, Izumi S, Okamoto M, et al. Semiquantitative grading of severity of mitral regurgitation by real-time two-dimensional Doppler flow imaging technique. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:82–88.
21. Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, et al. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation.* 2001;104(12 Suppl 1):I1–I7.
22. Robbins. Síndrome de Marfán. En: *Patología Estructural y Funcional.* 6ª Ed. McGraw-Hill. Interamericana. Madrid 2000. pág 159-160.
23. Taub CC, Stoler JM, Perez-Sanz T, et al. Mitral valve prolapse in Marfan syndrome: an old topic revisited. *Echocardiography.* 2009;26:357–364.
24. Volguina IV, Miller DC, LeMaire SA, et al. Aortic Valve Operative Outcomes in Marfan Patients study group. Valve-sparing and valve-replacing techniques for aortic root replacement in patients with Marfan syndrome: analysis of early outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:1124–1132.
25. Wilcken DE, Hickey AJ. Lifetime risk for patients with mitral valve prolapse of developing severe valve regurgitation requiring surgery. *Circulation.* 1988;78:10–14.
26. Zehr KJ, Orszulak TA, Mullany CJ, et al. Surgery for aneurysms of the aortic root: a 30-year experience. *Circulation.* 2004;110:1364–1371.