

## Investigación clínica

# Revisión epidemiológica durante 10 años de los pacientes hospitalizados con síndrome de Marfan

Y.C. Chan, C.W. Ting, P. Ho, J.T. Poon, G.C. Cheung y S.W. Cheng, Hong Kong, China

El síndrome de Marfan es un trastorno del tejido conjuntivo con una prevalencia mundial de 1 de cada 5.000 personas, sin predisposición racial. Las principales manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad de Marfan suelen requerir de intervención quirúrgica. El objetivo de este estudio fue examinar la demografía de los pacientes con síndrome de Marfan ingresados en los hospitales de Hong Kong durante un período de 10 años, desde 1997 hasta 2006.

Revisamos de forma retrospectiva los datos del Hong Kong Health Authority's Clinical Data Analysis and Reporting System y del Clinical Medical System. Se realizó el análisis estadístico utilizando el programa SPSS, versión 15. Un total de 525 pacientes con síndrome de Marfan (310 hombres, 215 mujeres) fueron incluidos en este estudio. La media de edad de ingreso hospitalario de los hombres fue de 19,8 años (límites 0-78) y de las mujeres de 18,7 años (límites 0-60). Ciento doce pacientes (21,3%) (56 hombres, 56 mujeres) presentaron aneurisma y/o disección aortoiliacos documentados, con 74 casos (66,7%) en los que se vio afectada la aorta torácica. Cuarenta y nueve pacientes (9,3%) fueron sometidos a intervenciones cardíacas o aortoiliacas mayores, con una mortalidad operatoria de 5/49 (10,2%). Treinta y siete pacientes (7,0%) (23 hombres, 14 mujeres) fallecieron durante este período, con una media de edad al fallecimiento de 41,0 años (límites 0-83) para los hombres y de 29,9 años (límites 0-59) para las mujeres. La mayoría de estos pacientes fallecieron por causas cardiovasculares, 4 por disección aórtica, 2 por rotura de aneurisma, 7 por colapso súbito y paro cardíaco, y 5 por insuficiencia cardíaca. Existieron además otras causas de mortalidad: 5 perioperatorias, 1 congénita y 4 pulmonares, 3 por neoplasias malignas y 1 ictus. Se desconoció la causa del fallecimiento en 5 pacientes. Los pacientes con patología aortoiliaca tienen una tasa de mortalidad más elevada de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Este estudio poblacional muestra que un número significativo de pacientes con síndrome de Marfan son hospitalizados anualmente, y un porcentaje significativo de ellos son pacientes jóvenes. La esperanza de vida de los pacientes con síndrome de Marfan está notablemente reducida, y la patología aortoiliaca probablemente esté infradiagnosticada. Debe ofrecerse a estos pacientes y a sus familias un programa estandarizado de diagnóstico y seguimiento terapéutico.

DOI of original article: 10.1016/j.avsg.2008.04.005.

Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, University of Hong Kong Medical Center, Queen Mary Hospital, Hong Kong, China.

Correspondencia: Y. C. Chan, MB, BS, BSc, MD, FRCS (Inglaterra), FRCS (Cirugía General), Division of Vascular and Endovascular Surgery, Department of Surgery, University of Hong Kong Medical Center, South Wing, 14th Floor, K Block, Queen Mary Hospital, Pokfulam Road, Hong Kong, China. Correo electrónico: ychan88@hkucc.hku.hk

Ann Vasc Surg 2008; 22: 608-612

DOI: 10.1016/j.avsp.2008.10.014

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Publicado en la red: July 17, 2008

## INTRODUCCIÓN

Descrito por primera vez por Antoine Marfan en 1896<sup>1</sup>, el síndrome de Marfan es un trastorno del tejido conectivo causado por una mutación en el cromosoma 15 del gen fibrilina-1 (FBN1), que determina la estructura de esta proteína. Se han identificado más de 550 mutaciones del gen fibrilina-1 en todo el mundo<sup>2</sup>; la mutación no siempre tiene una penetración total, y es posible que los pacientes se diagnostiquen en etapas posteriores de

la vida<sup>3-5</sup>. También existe una heterogenicidad genética significativa, ya que algunos individuos con fenotipo marfanoide presentan mutaciones en el gen TGFBR1 (receptor 1 del factor de crecimiento transformante- $\beta$ ) o TGFBR2<sup>6</sup>. Se ha estimado que el síndrome de Marfan afecta aproximadamente a 1 de cada 5.000 individuos en EE. UU.<sup>7</sup>. Esta patología no tiene ninguna predilección sexual, racial, geográfica o étnica<sup>8,9</sup>.

La esperanza de vida de los pacientes con síndrome de Marfan ha aumentado de una edad media de fallecimiento a los 32 años en 1972 hasta los 41 en 1993<sup>7</sup>, debido al mayor conocimiento del proceso morboso, a los protocolos de seguimiento más estrecho, al tratamiento médico activo, y a los avances en la tecnología quirúrgica cardíaca y vascular<sup>10</sup>. A pesar de la asociación demostrada con el síndrome de Marfan, a menudo no se dispone de una prueba de detección genética estandarizada ni de un servicio de asesoramiento a las familias de los pacientes<sup>11</sup>.

Existen estudios que demuestran que podrían evitarse las muertes súbitas cardiovasculares en familiares de primer grado de pacientes con síndrome de Marfan mediante un protocolo de diagnóstico precoz<sup>12,13</sup>. En un estudio de despistaje de la enfermedad realizado a 29.067 niños en China, Sun et al<sup>14</sup> demostraron que la prevalencia de la enfermedad de Marfan fue de 17,2 por cada 100.000 individuos de la población china. En una revisión de 564 pacientes con síndrome de Marfan procedentes de 18 provincias y ciudades de China en un período de 37 años, el 74,3% de los pacientes tenían antecedentes familiares altamente sugestivos. De nuevo, al parecer no existe un seguimiento diagnóstico ni terapéutico de los pacientes con síndrome de Marfan y sus familias.

El objetivo de este estudio fue determinar la epidemiología y la demografía de los pacientes con síndrome de Marfan ingresados en los hospitales de Hong Kong a lo largo de un período de 10 años, de 1997 a 2006.

## MÉTODOS

Se analizó la demografía de los pacientes, la presentación clínica, los planes terapéuticos y los resultados de los pacientes con síndrome de Marfan en Hong Kong utilizando los datos obtenidos de forma prospectiva en el *Hong Kong Health Authority's Clinical Data Analysis and Reporting System* (CDARS). El CDARS es una base de datos exhaustiva, prospectiva, centralizada e informatizada de los pacientes ingresados en todos los hospitales públicos de Hong Kong. Se utilizaron los códigos de la

Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.<sup>a</sup> revisión Modificación Clínica. A través de esta base de datos informatizada se recuperaron todos los datos de los ingresos en los hospitales públicos de Hong Kong durante el período comprendido entre enero de 1997 y diciembre de 2006. Se incluyeron todos los ingresos durante el período del estudio, y algunos pacientes requirieron ingresos múltiples.

Se realizó la búsqueda de los casos a través del *Clinical Medical System* (CMS) para enfermedades cardiovasculares (cardíacas y aortoiliacas), en función del tratamiento conservador o quirúrgico. Se registró la medicación, en particular beta-bloqueantes. En aquellos pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica, se registró la mortalidad perioperatoria y el período postoperatorio. En todos los pacientes con síndrome de Marfan se identificaron los factores de riesgo potencial así como las causas del fallecimiento.

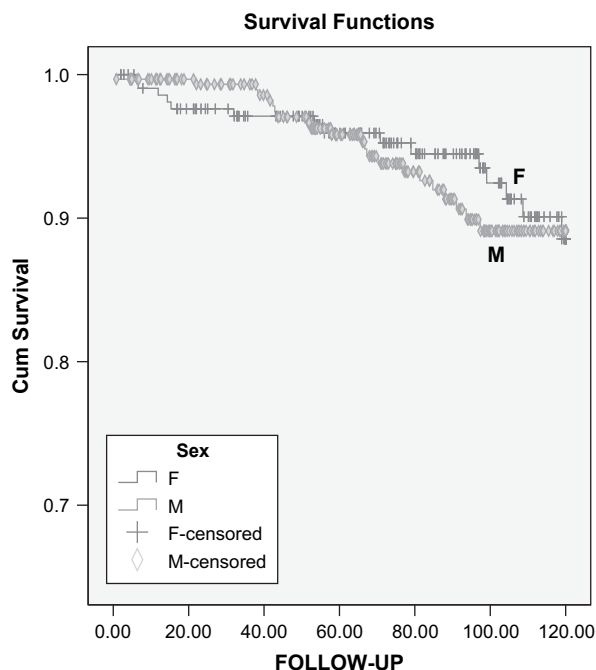
La supervivencia se calculó mediante el análisis de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Se utilizó la prueba Mantel-Cox de rango logarítmico para comprobar las diferencias estadísticamente significativas<sup>15</sup>. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS, versión 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). El nivel de significancia estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Demografía, mortalidad, morbilidad, cirugía, cirugía aórtica

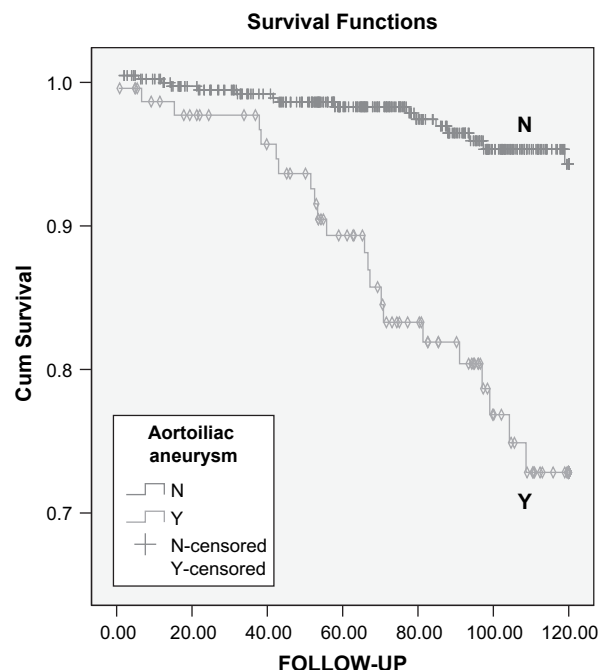
Un total de 525 pacientes con síndrome de Marfan (310 hombres, 215 mujeres) ingresaron en diferentes hospitales de Hong Kong. La media de edad del primer ingreso hospitalario de los hombres fue de 19,8 años, con un intervalo de 0-78. En cuanto a las mujeres, la media de edad al primer ingreso fue de 18,7 años, con un intervalo de 0-60. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en cuanto a la supervivencia (fig. 1).

Ciento doce pacientes (21,3%) (56 hombres, 56 mujeres) presentaron aneurismas aortoiliacos y/o disección aortoiliaca, con 74 casos (66,7%) en los que se vio afectada la aorta torácica. Los pacientes con patología aortoiliaca presentaron un riesgo de mortalidad estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) (fig. 2). Cuarenta y nueve pacientes (9,3%) fueron sometidos a intervenciones cardíacas o aortoiliacas mayores, con una mortalidad operatoria de 5/49 (10,2%) en el período de estudio (tabla I). Durante el corto período de seguimiento, el haberse sometido a una cirugía aortoiliaca no confirió



**Fig. 1.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en 310 hombres y 215 mujeres. Un total de 22 hombres y 15 mujeres fallecieron durante este período. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de ambos sexos. F: mujeres; M: hombres. (SEGUIMIENTO/Funciones de supervivencia/Supervivencia acumulativa/Sexo/M/H/censurado-M/censurado-H).

efectos beneficiosos adicionales en cuanto a la supervivencia (fig. 3). El primer paciente fue una mujer de 50 años que fue sometida a una sustitución urgente de válvula aórtica y de la aorta ascendente con inclusión de la arteria coronaria (operación de Bentall) debido a una disección aórtica aguda tipo A con afectación del origen de las arterias coronarias. La paciente falleció por asistolia intraoperatoria que no revirtió a pesar de que la intervención fue técnicamente satisfactoria. El segundo paciente fue un hombre de 53 años sometido a una corrección abierta urgente de una rotura de aneurisma aórtico toracoabdominal (disección aórtica tipo B) y falleció en la mesa de operaciones debido a una hemorragia masiva. El tercer paciente fue un hombre de 47 años con una operación de Bentall y una sustitución de la válvula mitral previas que fue sometido a una corrección abierta programada de un aneurisma disecante torácico tipo B de 7,1 cm. Este paciente falleció al día siguiente de la intervención debido a una hemorragia generalizada y a un fallo multiorgánico. El cuarto paciente fue una mujer de 22 años sometida a una operación de Bentall y a una valvuloplastia mitral debido a una dilatación de la raíz aórtica y a regurgitación aórtica y mitral.

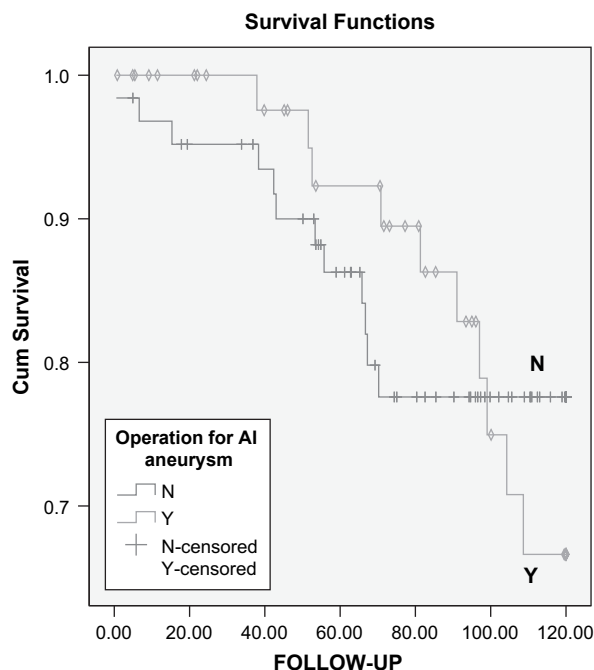


**Fig. 2.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en 112 pacientes con patología aortoiliaca documentada y en 413 pacientes sin patología aortoiliaca documentada. El aneurisma/disección aortoiliacos están asociados con un peor pronóstico en cuanto a la supervivencia ( $p < 0,01$ ). (SEGUIMIENTO/ Funciones de supervivencia/Supervivencia acumulativa/Aneurisma aortoiliaco/N/S/censurado-N/ censurado-S).

**Tabla I.** Tipo de cirugía en 49 pacientes

Intervención	n
Operación de Bentall	28
Sustitución de la raíz aórtica	7
Sustitución de válvula aórtica	4
Sustitución de válvula mitral	3
Corrección del arco aórtico	5
Corrección de aneurisma toracoabdominal	5
Corrección de aneurisma aórtico infrarrenal	2
Endoprótesis de aorta torácica	3

Necesitó una esternotomía de urgencia al día siguiente de la intervención y falleció el segundo día del postoperatorio debido a una coagulopatía con fallo cardiopulmonar y multiorgánico, a pesar de la administración de inotropos. El quinto paciente fue una chica de 15 años con una sustitución previa de la raíz aórtica debida a un aneurisma, que fue sometida a una sustitución programada de todo el arco aórtico y a una intervención en trompa de elefante; falleció 5 semanas después de la intervención debido a un fallo multiorgánico. Otros 3 pacientes fallecieron a los 5, 7, y 29 meses de la intervención debido a causas no relacionadas. Seis



**Fig. 3.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en 49 pacientes sometidos a cirugía aortoiliaca y en 63 pacientes con patología aortoiliaca documentada no intervenidos. No se observó ningún efecto beneficioso en cuanto a la supervivencia por el hecho de someterse a la cirugía ( $p = 0,934$ ). AI: aortoiliaca. (SEGUIMIENTO/ Funciones de supervivencia/Supervivencia acumulativa/ Cirugía de aneurisma AI/N/S/censurado-N/censurado-S).

**Tabla II.** Causa del fallecimiento en 37 pacientes

Disección aórtica	4
Rotura de aneurisma	2
Muerte súbita	7
Insuficiencia cardíaca	5
Perioperatorio	5
Congénita	1
Pulmonar	4
Neoplasia maligna	3
Ictus	1
Desconocida	5

pacientes fueron sometidos a más de una intervención en este período de 10 años.

Un total de 37 pacientes (7,0%) (23 hombres, 14 mujeres) fallecieron durante este período (incluida la mortalidad perioperatoria), con una media de edad al fallecimiento de 41,0 años (límites 0-83) en los hombres y de 29,9 años (límites 0-59) en las mujeres (tabla II). La mayoría de estos pacientes fallecieron por causas cardiovasculares, 4 por disección aórtica, 2 por roturas de aneurisma, 7 por colapso súbito con paro cardíaco, y 5 por insuficiencia cardíaca. A partir de la base de datos pudimos

establecer la causa precisa de la muerte en los 7 pacientes que presentaron un colapso súbito y paro cardíaco. Se produjeron 5 fallecimientos perioperatorios. Una de las muertes se debió a causas congénitas y 4 a complicaciones pulmonares, 3 por neoplasias malignas y 1 por ictus. Desgraciadamente, se desconoció la causa del fallecimiento en 5 pacientes.

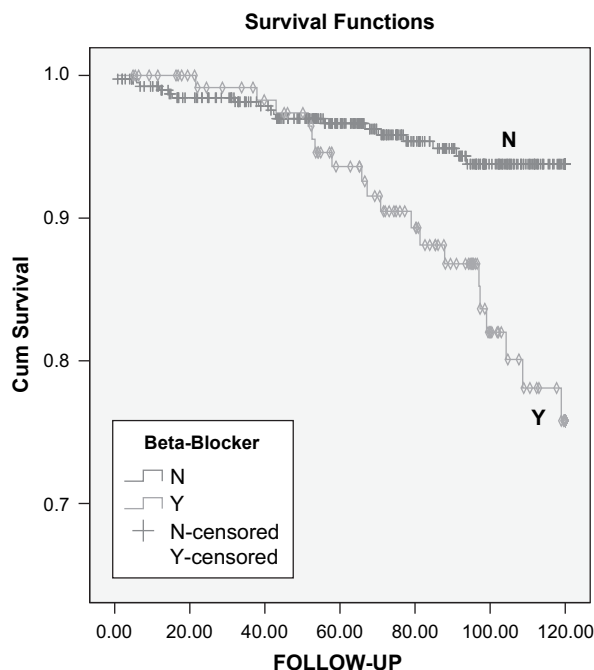
Nuestros resultados muestran que solamente 128 de los 525 pacientes (lo que representa el 24,4% de la población del estudio) estaban en tratamiento con beta-bloqueantes. Paradójicamente, los pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes tuvieron un peor pronóstico en cuanto a su supervivencia (fig. 4, tabla III).

## DISCUSIÓN

Éste es el primer estudio epidemiológico de pacientes con síndrome de Marfan en Hong Kong. No estamos seguros de la prevalencia real de este síndrome en Hong Kong. Solamente se identificaron 525 pacientes a partir de esta base de datos, pero la población de Hong Kong se situó alrededor de los 6,9 millones en 2005 (prevalencia del 7,6 por 100.000). Esta prevalencia es menor que la china de 17,2 por 100.000 descrita por Sun et al<sup>14</sup> y mucho menor que la de EE. UU., de 1 por 5.000. Nuestro estudio se basa en gran medida en la exactitud de los datos prospectivos introducidos en la base CDARS, y la búsqueda de los casos individuales se realizó utilizando el CMS. Creemos que esto es un reflejo de la ausencia de diagnóstico de pacientes con síndrome de Marfan, y no de una mala gestión en la introducción de los datos. En comparación con las publicaciones realizadas hace más de una década<sup>7</sup>, la mortalidad global fue del 7%, alcanzando un máximo en la segunda y la cuarta décadas de la vida. Se realizó un seguimiento clínico periódico y un ajuste de la medicación en la mayoría de nuestros pacientes; sin embargo, no existe un protocolo de seguimiento uniforme mediante técnicas de imagen, independientemente de si el paciente había sido sometido con anterioridad a cirugía cardíaca y aórtica.

En los pacientes con antecedentes familiares sugestivos de síndrome de Marfan, se considera en la actualidad que el diagnóstico precoz y un seguimiento meticuloso mediante tomografía computerizada/ecocardiografía, y una evaluación multidisciplinar son esenciales para prevenir las complicaciones cardiovasculares<sup>16</sup>.

La literatura actual sugiere que deben considerarse los programas de detección precoz en los



**Fig. 4.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en 128 pacientes que tomaban beta-bloqueantes y en 397 pacientes sin tratamiento. Paradójicamente, los pacientes tratados con beta-bloqueantes presentaron peor pronóstico en cuanto a la supervivencia ( $p < 0,01$ ). (SEGUIMIENTO/Funciones de supervivencia/Supervivencia acumulativa/Beta-bloqueante/N/S/censurado-N/censurado-S).

pacientes con síndrome de Marfan en los que interengan genetistas, para prevenir la mortalidad precoz. Todos los miembros de la familia con un riesgo potencial deben recibir asesoramiento genético, consejos sobre la modificación del estilo de vida, y un seguimiento clínico y radiológico periódico. Con anterioridad se ha demostrado que la cirugía de urgencia y los antecedentes de complicaciones aórticas en parientes de primer grado están asociados con una elevada mortalidad<sup>17</sup>.

El tratamiento crónico con beta-bloqueantes puede retrasar la velocidad de dilatación aórtica y puede estar asociado con un pronóstico más favorable. Desgraciadamente, no podemos demostrar el efecto de los beta-bloqueantes en la dilatación aórtica con nuestros datos actuales (ya que la mayoría de nuestros pacientes no disponen de TC seriadas), y este estudio ha demostrado que el porcentaje de pacientes con síndrome de Marfan y tratamiento con beta-bloqueantes es, sorprendentemente, muy bajo. Además, desconocemos las evaluaciones ecográficas estandarizadas rutinarias del diámetro de la raíz aórtica en estos pacientes para poder monitorizar la progresión de la enfermedad.

**Tabla III.** Número de pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes (128/525 = 24,4%)

Atenolol	33
Carvedilol	13
Esmolol	2
Labetalol	30
Metoprolol	96
Propanolol	19
Sotalol	10

A pesar de los avances en el tratamiento médico y quirúrgico, básicamente la operación de Bentall y los beta-bloqueantes, la mortalidad en los pacientes con síndrome de Marfan sigue siendo alta, con una media de edad al fallecimiento de 41,0 años (límites 0-83) en los hombres y de 29,9 años (límites 0-59) en las mujeres.

En este estudio, la mayoría de los pacientes fallecieron por causas cardiovasculares o colapso súbito, pero no se dispone de un programa médico estandarizado para prevenir esta mortalidad que pueda ofrecerse a los pacientes con síndrome de Marfan o a sus familias. Dado el relativamente escaso número de pacientes en esta población de estudio en los que tuvo éxito el tratamiento de la disección aórtica, no podemos concluir que la corrección confiera una ventaja en cuanto a la mortalidad, si bien se ha demostrado que la patología aortoiliaca en pacientes con síndrome de Marfan está asociada con un peor pronóstico. Un estudio previo realizado por Krause<sup>17</sup> mostró que la detección preventiva de la dilatación de la raíz aórtica y la patología cardiovascular en pacientes con síndrome de Marfan es importante para prevenir la mortalidad, dado que la cirugía de urgencia y los antecedentes de complicaciones aórticas en los familiares de primer grado están asociados con un peor pronóstico.

Esperamos que los médicos estén más alerta ante el diagnóstico de los pacientes con síndrome de Marfan. La mortalidad precoz en este grupo de pacientes puede prevenirse mediante una evaluación clínica estandarizada y un protocolo terapéutico que incluya el control de los factores de riesgo (principalmente con beta-bloqueantes), mediante la evaluación ecográfica periódica de la progresión del diámetro de la raíz aórtica, y mediante el despistaje de la mutación genética que lo origina.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Hecht F, Beals RK. New syndrome of congenital contractural arachnodactyly originally described by Marfan in 1896. *Pediatrics* 1972;49:574-579.
2. Singh KK, Shukla PC, Rommel K, Schmidtke J, Arslan-Kirchner M. Sequence variations in the 5' upstream regions

- of the FBN1 gene associated with Marfan syndrome. *Eur J Hum Genet* 2006;14:876-879.
3. Hutchinson S, Furger A, Halliday D, et al. Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: a potential modifier of phenotype? *Hum Mol Genet* 2003;12:2269-2276.
  4. Buoni S, Zannolli R, Macucci F, et al. The FBN1 (R2726W) mutation is not fully penetrant. *Ann Hum Genet* 2004;68 (Pt 6):633-638.
  5. Ades L. Members of the CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan syndrome. *Heart Lung Circ* 2007;16: 28-30.
  6. Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2007;15:724-733.
  7. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995;75:157-160.
  8. Higurashi M, Oda M, Iijima K, et al. Livebirth prevalence and follow-up of malformation syndromes in 27,472 newborns. *Brain Dev* 1990;12:770-773.
  9. Grimes SJ, Acheson LS, Matthews AL, Wiesner GL. Clinical consult: Marfan syndrome. *Prim Care* 2004;31:739-742.
  10. Chaffins JA. Marfan syndrome. *Radiol Technol* 2007;78: 222-236.
  11. Wren C. Screening children with a family history of sudden cardiac death. *Heart* 2006;92:1001-1006.
  12. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:329-332.
  13. Glorioso J, Jr, Reeves M. Marfan syndrome: screening for sudden death in athletes. *Curr. Sports Med. Rep* 2002;1:67-74.
  14. Sun QB, Zhang KZ, Cheng TO, et al. Marfan syndrome in China: a collective review of 564 cases among 98 families. *Am Heart J* 1990;120:934-948.
  15. Bland JM, Altman DG. The logrank test. *BMJ* 2004;328:1073.
  16. Stuart AG, Williams A. Marfan's syndrome and the heart. *Arch Dis Child* 2007;92:351-356.
  17. Krause KJ. Marfan syndrome: literature review of mortality studies. *J Insur Med* 2000;32:79-88.