

Enfermedades hereditarias del tejido conectivo

S. Muñoz Gil⁽¹⁾, A. Conesa Mateos⁽¹⁾, J.A. Román Ivorra⁽²⁾.

⁽¹⁾S.Reumatología, Hospital de Manises, Valencia.

⁽²⁾S Reumatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

INTRODUCCIÓN

El tejido conectivo es la estructura intercelular que confiere resistencia a los tejidos y está compuesto por varias proteínas, incluyendo colágenos, proteoglicanos y glicoproteínas⁽¹⁾.

Los colágenos son las proteínas más abundantes en los mamíferos, llegando a constituir hasta una tercera parte del contenido proteico de un animal. Son los principales elementos estructurales de la matriz extracelular, proporcionando la forma y dotando de fuerza y flexibilidad a los tejidos, además de estar implicados en la transmisión de fuerzas (tendones), lubricación (cartílago), transmisión de la luz (cristalino) o generación de barreras (filtración o separación de tipos celulares). Engloba a una superfamilia de proteínas constituidas por tres cadenas polipeptídicas (cadenas α) genéticamente distintas que se asocian entre sí formando “la triple hélice de colágeno”. El tipo de colágeno presente en una matriz extracelular condiciona sus propiedades físicas y biomecánicas. El colágeno de tipo I constituye el 90% del colágeno corporal. En la tabla 1 se recogen los distintos tipos de colágenos agrupados según las estructuras macromoleculares que forman y la composición en cadenas polipeptídicas⁽²⁾.

Los análisis genéticos han demostrado que los genes que codifican las cadenas de colágeno se encuentran dispersos en el genoma, y la expresión de un determinado tipo de colágeno está sometida a un riguroso control. La síntesis anormal del colágeno o las alteraciones en su estructura y en la interacción con otros componentes de la matriz producen numerosas disfunciones en órganos. Las enfermedades del colágeno comprenden un grupo heterogéneo de alteraciones con manifestaciones pleiotrópicas y herencia monogénica, de complejidad variable. Su naturaleza puede ser hereditaria, que son las enfermedades que desarrollaremos en nuestro capítulo, o adquirida, y una patología puede ser el resultado de un alteración primaria (mutación de un gen de colágeno) o secundaria (modificación del colágeno debido a una alteración

no relacionada directamente con esta molécula). Las mutaciones conducen a diferentes fenotipos que afectan a la estructura del colágeno, a su expresión, al procesamiento de los extremos, a distorsiones en el entrecruzamiento covalente estabilizador de las fibras de colágeno, a su maduración o a la fibrillogénesis, además de poder afectar potencialmente la producción de otras proteínas no colagenosas como los proteoglicanos. Si el defecto molecular puede determinarse, será posible predecir en cierto grado la evolución natural de la enfermedad y tomar precauciones o actuar para paliar sus síntomas.

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI), también conocida como “enfermedad de los huesos de cristal”, comprende un grupo de enfermedades genéticas caracterizadas por alteraciones cualitativas o cuantitativas en el colágeno tipo I⁽⁴⁾.

Se caracteriza por huesos frágiles y susceptibilidad a las fracturas causadas por traumatismos leves o incluso por actividades cotidianas. El espectro clínico de esta enfermedad es sumamente amplio, y varía desde una forma mortal en el periodo perinatal hasta una forma que puede ser difícil de detectar y manifestarse como osteoporosis temprana. El factor responsable de todos los tipos de OI es un defecto en el colágeno de tipo I, elemento estructural principal de la matriz extracelular del hueso, pie y tendones. Como reflejo de la amplia distribución del colágeno de tipo I, los individuos con OI pueden padecer diversas formas de crecimiento insuficiente, formación defectuosa de los dientes (dentinogénesis imperfecta), sordera parcial, macrocefalia, coloración azul de las escleróticas, escoliosis, tórax en tonel y laxitud de los ligamentos.

La OI se describe generalmente mediante la clasificación de Siuence, basada en observaciones clínicas y radiográficas y propuesta en 1979. Los estudios bioquímicos y moleculares posterior-

Tabla 1: *Colágenos del tejido conjuntivo*(2,3)

Colágenos	Tipo	Composición	Distribución tisular
Fibrilares	I	$[\alpha_1(I)]_2\alpha_2(I)$	Piel, hueso, tendón, cápsulas de órganos, arterias. Cartilago, humor vítreo. Piel, vasos, útero. Piel, vasos, placenta, corion, útero.
	II	$[\alpha_1(II)]_3$	
	III	$[\alpha_1(III)]_3$	
	V	$[\alpha_1(V)]_3$	
	XI	$[\alpha_1(V)]_2\alpha_2(V)$ $\alpha_1(V)\alpha_2(V)\alpha_3(V)$ $\alpha_1(XI)\alpha_2(XI)\alpha_3(XI)$	
Asociados a fibras (FACITs)	IX	$\alpha_1(IX)\alpha_2(IX)\alpha_3(IX)$	Cartilago, discos intervertebrales. Tendones, ligamentos, otros tejidos blandos. Ubicua.
	XII	$[\alpha_1(XII)]_3$	
	XIV	$[\alpha_1(XIV)]_3$	
	XVI	$[\alpha_1(XVI)]_3$	
	XIX	$[\alpha_1(XIX)]_3$	
	XX	$[\alpha_1(XX)]_3$	
Forman redes y estructuras microfibrilares	IV	$[\alpha_1(IV)]_2\alpha_2(IV)$	Cartilago, estroma. Fibrillas de anclaje. Córnea, vasos. Cartilago de placa de crecimiento.
	VI	$\alpha_1(VI)\alpha_2(VI)\alpha_3(VI)$	
	VII	$[\alpha_1(VII)]_2$	
	VIII	$[\alpha_1(VIII)]_3$	
	X	$[\alpha_1(VIII)]_2\alpha_2(VIII)$ $[\alpha_1(X)]_3$	
Multiplexinas	XV	$[\alpha_1(XV)]_3$	
	XVIII	$[\alpha_1(XVIII)]_3$	
Asociados a membrana (MACITs)	XIII	$[\alpha_1(XIII)]_3$	
	XVII	$[\alpha_1(XVII)]_3$	

res han demostrado que el tipo de OI leve de la clasificación de Sillence está causado por defectos cuantitativos en el colágeno de tipo I, mientras que los tipos moderados y graves se deben a defectos estructurales en alguna de las dos cadenas que forman el heterotrímero del colágeno de tipo I. La OI constituye una enfermedad autosómica dominante. La mayoría de recurrencias de OI en niños de progenitores no afectados están causados por la existencia de mosaicismo en los padres, aunque se han descrito formas recesivas de OI extremadamente infrecuentes⁽⁵⁾.

Epidemiología

Tiene una incidencia aproximada de 1/20.000 habitantes, aunque hay muchos pacientes con afectación tipo I de difícil diagnóstico, ya que pueden presentar tan sólo osteoporosis. Está presente en todas las razas, aunque con distinta incidencia y es independiente del género⁽⁴⁾.

Etiología y patogenia

La falta de maduración del colágeno, que no se organiza a pesar de una actividad normal de los

osteoblastos, es el origen de las distintas manifestaciones de la osteogénesis imperfecta. Se produce, generalmente, por la mutación de uno de los dos genes que codifican el colágeno tipo I: COL1A1 (para la cadena alfa 1, en el gen 17) y COL1A2 (para la cadena alfa 2, en el gen 7), que son los responsables del 95% de las OI. Hay unas formas atípicas no relacionadas directamente con el colágeno tipo I, con proteínas asociadas al mismo. Cientos de mutaciones idénticas dan lugar a las distintas manifestaciones de la osteogénesis imperfecta. Muy pocos individuos o familias comparten la misma mutación⁽⁴⁾. Más del 90% de los pacientes con OI clínica presentan anomalías en el colágeno de tipo I, la proteína estructural principal de la matriz extracelular ósea. Los pacientes con los tipos V, VI y VII de OI y un pequeño grupo de pacientes no clasificados con OI clínica no experimentan mutaciones en el colágeno de tipo I⁽⁵⁾.

Los cultivos de fibroblastos dérmicos constituyen células apropiadas en las que se pueden examinar, mediante electroforesis en gel, las características bioquímicas del colágeno de probandos. Los probandos con OI de tipo I que sintetizan una

cantidad reducida de colágeno de tipo I de estructura normal a causa de un alelo COL1A1 nulo, muestran un aumento relativo del cociente COL3/COL1. Los probandos con los tipos sintomáticos II, III y IV de OI sintetizan una mezcla de colágeno normal y colágeno con defecto estructural. Excepto en contadas ocasiones, los defectos estructurales consisten o bien en sustituciones de uno de los residuos de glicina que se encuentran cada tres posiciones a lo largo de la cadena y que son esenciales para el plegamiento apropiado de la hélice (80% de los casos), o bien en un mecanismo alterativo de corte y empalme de un exón (20%) que da lugar a una delección interna de una sección de la cadena. Las alteraciones estructurales retrasan el doblamiento de la hélice, exponen las cadenas constituyentes a la acción de enzimas modificadoras durante más tiempo y dan lugar a una modificación excesiva que puede detectarse como migración electroforética más lenta. La prueba bioquímica no detecta de forma exacta las anomalías en el tercio aminoterminal de la cadena $\alpha 1$ (I) o de la mitad aminoterminal de la cadena $\alpha 2$ (I)⁽⁵⁾.

La detección de la mutación mediante secuenciación directa es más sensible que la prueba bioquímica, aunque no aporta información funcional. La secuenciación del colágeno puede realizarse a partir de la secuenciación exón por exón del ADN o bien a partir de la secuenciación transcrita como ADNc⁽⁵⁾.

El conocimiento actual del modelo de genotipo y fenotipo de más de 800 mutaciones ha dado como resultado la propuesta de distintas configuraciones para las dos cadenas, y ha reforzado la idea de su distinta función en el mantenimiento de la integridad de la matriz⁽⁵⁾.

Aproximadamente una tercera parte de las sustituciones en $\alpha 1$ (I) son mortales, especialmente las de los residuos con una cadena lateral ramificada o cargada. Dos regiones exclusivamente mortales coinciden con las regiones principales propuestas como fijadoras de ligandos para el monómero de colágeno con integrinas, metaloproteinasas de matriz, fibronectina y proteína oligomérica de la matriz del cartílago. Respecto a la cadena $\alpha 2$ (I), sólo una quinta parte de las sustituciones son letales; éstas se concentran en ocho regiones regularmente espaciadas a lo largo de la cadena, coincidiendo con las regiones fijadoras de proteoglicano en la fibrilla de colágeno⁽⁵⁾.

Presentación clínica

Enfermedad de gran heterogeneidad clínica, se caracteriza, fundamentalmente, por la formación imperfecta del hueso que provoca facilidad para

presentar fracturas patológicas por exceso de fragilidad ósea. Se asocia también un aumento de laxitud articular y ligamentosa, escleróticas azules, escoliosis y alteraciones de la audición⁽⁴⁾.

La expresión fenotípica de la enfermedad es muy variable. Las formas más graves se manifiestan con fracturas múltiples en el feto y recién nacido, y muerte precoz por hemorragias intracerebrales o infecciones respiratorias⁽⁴⁾.

Las formas moderadas y leves se presentan en distinto grado⁽⁴⁾:

- Fragilidad ósea, osteoporosis.
- Fracturas frecuentes que disminuyen con la adolescencia, aunque no cesan en los adultos. Las fracturas se consolidan en tiempo normal pero con deformidades.
- Talla baja secundaria a las deformidades y a la detención del crecimiento por microtraumatismos en las fisis.
- Cifoescoliosis en el 60-80% de los casos. Impresión basilar en el 70% de las OI tipo IV.
- Escleróticas azules.
- Dentinogénesis imperfecta.
- Sordera de conducción o neurosensorial por compresión del nervio auditivo. Afecta a los pacientes en la edad adulta y es más frecuente en la OI tipoas I.

Debido a que los cuatro tipos de OI varían mucho en cuanto a síntomas y momento de aparición, el diagnóstico y el diagnóstico diferencial son distintos según la edad del individuo en cuestión. Normalmente no hay antecedentes familiares positivos para la enfermedad, ya que la mayoría de mutaciones se producen ex novo. Antes del nacimiento, puede ser difícil distinguir la OI de tipo II o III de la displasia tanatofórica, la displasia campomélica y la acondrogénesis tipo I. En el recién nacido, la OI de tipo II y la hipofosfatasa del lactante pueden presentarse de forma superpuesta, pero la segunda se diferencia, desde el punto de vista radiográfico, por espolones que se extienden de los lados de las articulaciones de las rodillas y de los codos y, desde el punto de vista bioquímico, por un bajo nivel de fosfatasa alcalina. En los diagnósticos infantiles de las formas leves de OI, los diagnósticos diferenciales principales son la osteoporosis juvenil e idiopática y los malos tratos a menores. El elemento diagnóstico clave de la OI es la generalización del defecto del tejido conjuntivo, con manifestaciones faciales (media cara plana, forma triangular, escleróticas azuladas, dientes amarillentos u opalescentes), macrocefalia relativa, configuración torácica (tórax en tonel o pecho escavado), laxitud articu-

lar, compresiones vertebrales y crecimiento insuficiente, que se presentan en grados diversos según el caso. Cuando el diagnóstico es todavía dudoso, la secuenciación del ADN del colágeno de tipo I proporciona información útil sobre la presencia de una mutación⁽⁵⁾.

Tipos clínicos

La clasificación clásica dividía la OI en la enfermedad de Vrolick, con grave afectación congénita y muerte precoz y la enfermedad de Lobstein, con fragilidad ósea, fracturas y deformidades esqueléticas, pero con esperanza de vida casi normal⁽⁴⁾.

Seedorf, en 1949, describió 3 tipos: a) Tipo I, congénita o enfermedad de Vrolik, con fracturas múltiples desde el nacimiento (intraútero); b) Tipo II o tarda gravis; c) Tipo III o tarda levis⁽¹⁾.

La clasificación de Sillence (1979) es la clasificación más usada actualmente, ya que es útil para establecer un pronóstico sobre la evolución de la enfermedad. Inicialmente Sillence describió 4 tipos a los que posteriormente se han añadido 3 más⁽⁴⁾:

- Tipos del I al IV por producción de colágeno tipo alterado o por producción deficiente de colágeno tipo I normal.
- Tipos V a VII: por mutaciones de proteínas asociadas al cartílago.

Cada uno de los tipos se divide en subtipos A y B dependiendo de la presencia o no de dentinogénesis imperfecta (DI): tipo A sin DI, tipo B con DI⁽⁴⁾.

La clasificación propuesta por Sillence se basa en criterios clínicos y radiográficos y distingue cuatro tipos de OI. Aunque tanto la práctica clínica como analítica han evolucionado posteriormente, la clasificación ha continuado siendo útil y todavía sigue en uso en una variedad modificada. Las principales modificaciones conciernen a la herencia y la coloración de las escleróticas. La forma recesiva descrita por Sillence casi siempre está originada por la existencia de mosaicismo en los padres respecto a una mutación heredada de forma dominante. La coloración de las escleróticas se manifiesta bajo un amplio espectro en cada tipo de OI, y aunque dicho carácter contribuye al diagnóstico general, no puede considerarse un criterio distintivo significativo⁽⁵⁾.

La OI de tipo I representa la forma más leve del trastorno. Se producen fracturas después del nacimiento, normalmente después de alcanzarse la ambulación, pero la enfermedad puede incluso iniciarse al principio de la edad madura cuando la OI de tipo I puede manifestarse como una forma

de osteoporosis temprana. Las fracturas disminuyen notablemente tras la pubertad. Los individuos con OI de tipo I a menudo tienen escleróticas azules y son propensos a la equimosis. Pueden sufrir sordera parcial (que aparece como muy pronto al final de la infancia y normalmente hacia los 20 años de edad) o hiperextensibilidad articular. No son infrecuentes el crecimiento deficiente, la deformidad de los huesos largos y la dentinogénesis imperfecta⁽⁵⁾.

La OI de tipo II es la forma más grave de esta enfermedad. Generalmente resulta mortal en el periodo perinatal, aunque no es inusual la supervivencia durante algunos meses y hasta un año de edad o más. Estos individuos nacen a menudo prematuramente y son pequeños para su edad gestacional. Normalmente mantiene las piernas en posición de "ancas de ranas", con las caderas en abducción y las rodillas flexionadas. En las radiografías, los huesos largos son sumamente osteoporóticos, con fracturas y modelado anómalo en el útero (a menudo con una forma cilíndrica defectuosa). El cráneo se encuentra intensamente desmineralizado con fontanelas anterior y posterior muy abiertas. La coloración de las escleróticas es gris azulada. El esqueleto de estos lactantes se compone predominantemente de hueso entretejido sin canales de Havers ni laminillas organizadas. El fallecimiento se produce generalmente por causas pulmonares, especialmente insuficiencia respiratoria y neumonías⁽⁵⁾.

La OI de tipo III comprende a los supervivientes más graves y se conoce como OI con deformación progresiva. La presentación en el nacimiento puede compararse con el extremo más leve del espectro de la OI de tipo II. Los individuos muestran huesos extremadamente frágiles y sufrirán de docenas a centenares de fracturas a lo largo de la vida. Los huesos largos también son blandos si se deformarán a partir de la tensión muscular normal y también después de las fracturas. Estos individuos muestran un crecimiento muy deficiente y la estatura final se encuentra en el intervalo correspondiente al niño prepúber. Casi todos los pacientes con OI de tipo III padecen escoliosis. En el estudio radiográfico, además de osteoporosis, se observa ensanchamiento metafisario e imágenes de "palomitas de maíz" en los cartílagos de crecimiento. Los individuos necesitan una rehabilitación física intensa y atención ortopédica para lograr una ambulación asistida; muchos de ellos precisarán sillas de ruedas para la movilidad. Esta forma es compatible con un intervalo de vida normal, aunque muchos individuos sufren insuficien-

cia respiratoria y cardiopatía pulmonar en la edad madura, y algunos fallecen en el período de lactancia e infancia por causas respiratorias⁽⁵⁾.

La OI de tipo IV constituye la forma moderadamente grave de la enfermedad. El diagnóstico puede realizarse en el nacimiento o demorarse hasta la primera infancia o edad escolar. La coloración de las escleróticas es variable. Estos niños a menudo experimentan varias fracturas por año y arqueamiento de los huesos largos. Las fracturas disminuyen después de la pubertad. Básicamente, todos los individuos con OI de tipo IV alcanzan una corta estatura final, a menudo en el intervalo del niño prepúber; muchos de estos niños responden positivamente a la somatotropina para un aumento apreciable de la talla. En las radiografías se observa osteoporosis y anomalías leves del modelado. Pueden manifestar platibasia y, muchos, compresiones vertebrales y escoliosis. Con intervenciones de rehabilitación y tratamiento ortopédico coherentes, estos individuos deberían ser capaces de lograr una movilidad independiente. Esta forma de enfermedad es compatible con un período de vida normal⁽⁵⁾.

La OI y el síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) afectan a un subgrupo diferenciado de pacientes que experimentan un solapamiento de síntomas esqueléticos (normalmente de la OI de tipo IV, o de tipo III) y la laxitud articular del EDS. En algunos pacientes se produce displasia de cadera y en otros una escoliosis progresiva temprana. El tejido es quebradizo y se necesita una intervención especial para fijar la columna vertebral. Presentan mutaciones en la región aminoterminal de las cadenas del colágeno de tipo I.

Recientemente se han propuesto los tipos V a VII de OI. Aunque estos tipos han continuado la numeración de Sillence, se basan en rasgos distintivos histológicos del hueso y generalmente corresponden a un fenotipo que podría incluirse en el tipo IV de Sillence. Estos individuos no sufren defectos en el colágeno de tipo I⁽⁵⁾.

La OI de tipo V se asocia con una tríada de observaciones. En primer lugar, en la radiografía existe una banda densa adyacente al cartílago de crecimiento de los huesos largos. En segundo lugar, se forman callos hipertróficos en los puntos de las fracturas o de las intervenciones quirúrgicas. Por último, se produce una calcificación de la membrana entre el radio y el cúbito, lo que provoca restricción de la rotación. Los individuos afectados muestran dientes normales y escleróticas blancas. En el examen microscópico, las laminillas óseas muestran una estructura de tipo reticular⁽⁵⁾.

La OI de tipo VI puede identificarse sólo a partir de una biopsia ósea. Al microscopio, las laminillas presentan una apariencia de escamas de pez. Estos individuos padecen una osteopatía de moderada a grave, con dientes y escleróticas normales, mientras que la fosfatasa alcalina es ligeramente elevada⁽⁵⁾.

La OI de tipo VII representa una forma autosómica recesiva aislada en una comunidad de First Nations en el norte del Québec. La osteopatía es de moderada a grave y los individuos afectados manifiestan escleróticas azuladas y rizomelia⁽⁵⁾.

Características radiológicas

La exploración esquelética en la OI revela osteopenia generalizada. Los huesos largos presentan cortezas finas y una apariencia grácil. En los pacientes con afectación de moderada a grave, los huesos largos muestran arqueamiento y deformidades del modelado, por ejemplo, configuración cilíndrica debida a una falta evidente de modelado, ensanchamiento metafisario y aspecto de "palomitas de maíz" en las metafisis. Los huesos largos de las extremidades superiores a menudo parecen más frágiles que los de las extremidades inferiores, incluso sin cargar peso. Las vértebras presentan con frecuencia compresiones centrales incluso en la OI leve de tipo I, y muchas veces aparecen en el nivel T12-L2 en respuesta a una tensión por una carga de peso. En la OI de moderada a grave, las vértebras experimentarán compresiones centrales y anteriores y pueden manifestar una compresión total. Por lo general, las compresiones son coherentes con la puntuación Z a medida por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en el nivel L1-L4 del paciente, pero no se correlacionan de forma directa con la escoliosis. En la radiografía lateral de la columna, no resulta fácil determinar la asimetría del colapso vertebral que, junto la laxitud ligamentosa paraspinal, representa generalmente el origen de la escoliosis de la OI. El cráneo de los pacientes con OI de diversa gravedad muestra huesos wormianos, aunque este signo no es específico de la OI. Los pacientes con OI de tipo III y IV también pueden manifestar platibasia, que debería ser controlada con estudios de tomografía computarizada por si se produce impresión o invaginación basilar⁽⁵⁾.

La determinación de la densitometría ósea mediante DXA (L1-L4) es útil en un amplio intervalo de edades y niveles de gravedad de la OI. Ayuda a determinar el diagnóstico en los casos leves y facilita el seguimiento longitudinal del paciente en las formas de moderada a grave. Existe una

correlación general entre la puntuación Z y la gravedad de la OI. Los individuos con OI de tipo I normalmente corresponden al intervalo de -1 a -2, los del tipo II se concentran en el intervalo -2 a -4 y los de tipo III en el que va de -3 a -6. Es importante recordar que la puntuación Z compara la cantidad de minerales del hueso estudiado con la de un hueso con estructura matricial y alineación cristalina normales. En la OI, muchas mutaciones tienen como consecuencia una alineación cristalina irregular en la matriz alterada, además de una reducción de la cantidad de minerales. La DXA no mide la calidad del hueso, como son sus propiedades geométricas, histomorfométricas y mecánicas⁽⁵⁾.

Datos de laboratorio⁽⁵⁾

Por lo general, las características bioquímicas relacionadas con el metabolismo óseo y mineral son normales, mientras que la fosfatasa alcalina puede aumentar después de una fractura. Las hormonas del eje de crecimiento presentan niveles normales.

La histomorfometría ósea revela defectos en el modelado y en la producción y engrosamiento de las trabéculas. La anchura cortical y el volumen de hueso esponjoso son inferiores en todos los tipos de OI, y también el número y amplitud de las trabéculas. Existe un aumento del remodelado óseo, así como de las superficies de osteoblastos y osteoclastos. Cuando se visualizan bajo luz polarizada, las laminillas del hueso con OI son más delgadas y menos uniformes que las de hueso control. El índice de aposición mineral es normal, y la desorganización cristalina puede contribuir a la debilidad ósea.

Tratamiento

La OI precisa de cuidados y tratamientos combinados durante toda la vida del paciente. Desde el nacimiento debe encargarse un equipo multidisciplinar del control y seguimiento de estos pacientes: pediatras, endocrinólogos, cirujanos ortopédicos y rehabilitadores, pero también psicólogos, dentistas, otorrinolaringólogos, reumatólogos y neurocirujanos⁽⁴⁾.

Los objetivos del tratamiento son la disminución de las tasas de fractura, la mejora de la fortaleza ósea y el freno del desarrollo de la escoliosis⁽⁴⁾.

No hay tratamiento médico específico. Se precisa de tratamiento combinado mediante fármacos, rehabilitación física e intervenciones quirúrgicas. Están en estudio las terapias génicas o el trasplante de médula ósea⁽⁴⁾.

El tratamiento farmacológico mediante bifosfonatos consigue reducir el riesgo de fracturas y disminuir el dolor óseo⁽⁴⁾. Los bifosfonatos actúan inhibiendo la reabsorción ósea mediante su unión selectiva a las superficies minerales y su interferencia en varios procesos bioquímicos al ser "internalizados" por los osteoclastos.

Cuatro ensayos controlados han puesto de manifiesto las ventajas y limitaciones del tratamiento con bifosfonatos frente a la OI. El hueso trabecular de los cuerpos vertebrales es el que reacciona de forma más positiva. La densidad ósea aumenta, aunque el significado funcional de esta medida es difícil de valorar porque también incluye el cartílago mineralizado retenido; el aumento de puntuación Z se recupera progresivamente después de 1 a 2 años de tratamiento. Más importante todavía, la capacidad de las vértebras para resistir fuerzas compresivas se demuestra a partir del aumento del área vertebral y la disminución de las compresiones vertebrales centrales. El efecto del tratamiento con bifosfonatos predominantemente en huesos largos corticales plantea más dudas. Se produce un efecto combinado de aumento de la rigidez y peor compensación de las cargas por la debilitación de la calidad ósea. En el mejor de los casos existe tendencia hacia menor incidencia o reducción del riesgo relativo de las fracturas, pero sin clara ventaja estadística. Se ha demostrado que los cambios funcionales en la deambulación, fuerza muscular y dolor óseo descritos en ensayos no controlados se deben a efecto placebo. El tratamiento actual de bifosfonatos aplicado en la OI por los autores consiste en administrarlos durante 2 a 3 años y a continuación interrumpir el tratamiento pero continuando el seguimiento del paciente⁽⁵⁾.

La administración cíclica de pamidronato intravenoso consigue incrementar la densidad ósea y disminuir las tasas de fracturas, reduciendo el dolor óseo y mejorando la deambulación de los pacientes. Los posibles efectos adversos son el mayor tiempo para la consolidación de las osteotomías y el descenso del remodelado óseo. Probablemente no está justificado el tratamiento en las formas más leves. Sin embargo, es claro el beneficio de la terapia con pamidronato en OI moderadas o severas⁽⁴⁾.

Pero todavía quedan muchas cuestiones que resolver: no se conoce qué consecuencias puede tener a largo plazo el tratamiento con bifosfonatos durante el crecimiento. Tampoco hay consenso sobre la edad más adecuada para el inicio del tratamiento, la duración del mismo, ni qué bifosfonato o dosis es el más adecuado⁽⁴⁾.

Muchos otros fármacos se han probado para el tratamiento de la OI sin demostrar beneficios claros. La hormona de crecimiento combinada con bisfosfonatos parece ser útil para mejorar la velocidad de crecimiento y la actividad muscular⁽⁴⁾. La deficiencia grave del crecimiento en la OI responde a la administración de somatotropina aproximadamente en la mitad de los casos de OI de tipo IV y la mayor parte de OI de tipo I, algunos niños tratados pueden alcanzar tallas dentro de las curvas de crecimiento normal. Los individuos que responden a la somatotropina recombinante (rGH) también experimentan aumentos de la DXA en L1-L4, del volumen óseo respecto al volumen total y del ritmo de osificación. La somatotropina todavía se encuentra bajo estudio para determinar sus efectos en la integridad esquelética en la OI⁽⁵⁾.

La terapia rehabilitadora temprana es un pilar fundamental del tratamiento para la prevención de las fracturas y para su movilización temprana potenciando al máximo la capacidad física de los individuos con OI, ya que mantener un buen nivel funcional disminuye la tasa de fracturas. El tratamiento físico debería iniciarse en el periodo de lactancia en los tipos de OI más graves, y debería favorecerse la fuerza muscular, el acondicionamiento aeróbico y, de ser posible, la deambulación asistida. Los programas para asegurar que los niños adquieren la fuerza muscular para levantar contra gravedad una extremidad deberían continuar entre las intervenciones ortopédicas, mediante entrenamiento isotónico y aeróbico. Se recomiendan las terapias en el agua, natación ciclismo para fortalecer la musculatura sin movimientos bruscos o traumatismos. El uso de férulas puede también mejorar la función minimizando el riesgo. Hay que intentar que la inmovilización tras una fractura sea lo más corta posible e intentar la bipedestación en carga de forma precoz^(4,5).

La asistencia ortopédica debería ser responsabilidad de un cirujano experto en OI. No debería permitirse la cicatrización de las fracturas sin realizar reducción para evitar pérdidas funcionales. El tratamiento quirúrgico ortopédico se reservará para la corrección de las deformidades óseas severas o el control de la escoliosis. Consiste básicamente en el enclavado intramedular de los huesos afectados, fundamentalmente en extremidades inferiores, para permitir la deambulación. El soporte físico actualmente en uso consiste en clavos telescópicos (clavos de Bailey-Dubow o Fassier-Duval) o clavos no extensibles (clavo de

Rush). Es importante tener en cuenta la selección de un clavo con el diámetro más pequeño posible según la situación, con el fin de evitar atrofia cortical. Los niños en los que se prevé un crecimiento importante precisarán menos revisiones de los clavos si se introducen los extensibles^(4,5).

Las angulaciones diafisarias severas aumentan un riesgo de fracturas. La cirugía se indica en angulaciones en huesos largos mayores de 40° o en deformidades importantes que no permiten el uso de la extremidad. Generalmente se realizan una o dos osteotomías para alinear la extremidad y el enclavado intramedular, para mantener la corrección y permitir la carga precoz. Frecuentemente son necesarias cirugías para corrección de la sordera y de las alteraciones dentales o maxilares. La impresión basilar es una complicación grave por inestabilidad C1-C2 que puede llegar a provocar síntomas neurológicos y necesitar artrodesis de la columna cervical alta⁽⁴⁾.

Las terapias génicas intentan cambiar los alelos del colágeno anómalos por otros sanos o añadir mayor número de alelos sanos. Están todavía en fase experimental.

El trasplante de médula ósea puede ser útil en las formas severas de OI. Se están experimentando con el trasplante intraútero para las formas más graves⁽⁴⁾.

Las manifestaciones secundarias de la OI, entre ellas, la alteración de la función pulmonar y de la capacidad auditiva y la invaginación basilar se tratan mejor a partir de un programa coordinado de atención especializada⁽⁵⁾.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

Introducción

El síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) es un grupo de enfermedades del tejido conectivo clínica y genéticamente heterogéneo, que afecta aproximadamente a 1 de cada 5.000 individuos. Se puede clasificar en diversos tipos, basándose en las características fenotípicas y moleculares⁽⁶⁾.

Se caracteriza por hiperelasticidad y fragilidad de la piel, hiperlaxitud de las articulaciones y diátesis hemorrágica. Además pueden verse afectados los ojos, aparato digestivo y cardiovascular, el árbol respiratorio y el sistema músculoesquelético⁽⁷⁾.

La primera descripción de un individuo que padecía el EDS se debe a J. van Meekeren, que en 1657 describe a “un joven español de las islas Canarias, de 23 años, que tiene capacidad para estirar su piel”. El nombre de esta enfermedad se

debe a Edgard Ehlers que en 1901 describió a un paciente de cutis laxa, y a Henri-Alexandre Danlos que describió en 1908 a otro paciente con la piel fina, frágil e hiperelástica. En 1955, L Cansen sugirió que el colágeno debía de estar implicado en estos defectos⁽⁸⁾.

Distintos autores sugieren que la debilidad en el tejido conjuntivo reside en la polimerización de las fibras de colágeno; la tendencia hemorrágica se ha achacado a un defecto de la coagulación, una anomalía de la pared de los vasos, a una pérdida del tejido conectivo perivascular o a una combinación de todos estos factores. Además, se describen cambios histológicos ligeros en la estructura ósea, con significado incierto⁽⁷⁾.

Epidemiología⁽⁹⁾

No existe ningún dato preciso, pero una incidencia de alrededor de 1 cada 5.000 nacimientos es un cálculo razonable de cómo los sujetos cumplen los criterios de alguno de los diagnósticos de EDS. Cada tipo representa una parte de un espectro clínico, y el extremo leve se funde con lo que podría considerarse una variación normal. Como los criterios diagnósticos son arbitrarios, así lo sería cualquier determinación de la prevalencia basada en criterios fenotípicos. La extensión con la cual la variación normal en la movilidad articular excesiva, la elasticidad cutánea y la fragilidad tisular representan variación génica en locus que codifican colágeno u otros genes requieren una investigación considerable.

Patogenia⁽⁹⁾

Defectos del colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular de varios tejidos subyacen a todas las formas de EDS que se han definido hasta ahora. Las mutaciones génicas específicas se producen en diversos genes, con el efecto de alterar la estructura, la síntesis, las modificaciones posteriores a la traducción o la estabilidad de los colágenos implicados.

Anatomía patológica⁽⁹⁾

Pocas observaciones obtenidas en la evaluación anatomopatológica habitual distinguen entre los diferentes tipos de EDH e incluso entre ciertos tipos y la normalidad. El espesor de la dermis se reduce en algunas formas, en especial el tipo vascular, y el espesor de las paredes de las arterias disminuye en este tipo. Mediante microscopía electrónica, los tipos clásico, hipermóvil y cifoescóliótico tienen fibras de colágeno anormales, en especial cuando se ven en su sección transversal

(diámetro de fibra variable y a menudo aumentado con un borde irregular). En el tipo vascular, algunos pacientes han dilatado el retículo endoplásmico en consonancia con la secreción aberrante de moléculas de colágeno del tipo III.

Herencia

Su herencia es autosómica dominante, con una penetrancia extremadamente variable. La mitad de los pacientes son portadores de la mutación COL3A1; el resto desarrolla la enfermedad debido a una mutación "de novo". Existen también casos de patrón hereditario autosómico recesivo o recesivo ligado al sexo^(7,10). Los tipos autonómicos dominantes se asocian a mutaciones en las moléculas de colágeno, y los tipos recesivos se deben a defectos en sistemas enzimáticos implicados en la biosíntesis de colágeno. Sin embargo, el defecto molecular básico no se ha elucidado en todos los tipos de EDS establecidos, pero lo que sí parece claro es que el colágeno, y en consecuencia el tejido conjuntivo, está afectado en mayor o menor grado. Además, en muchas ocasiones el defecto molecular descrito puede ser variable, como puede ser el tipo y posición de las mutaciones y la clase de cadena de colágeno alterado⁽⁸⁾.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad es habitualmente diagnosticada en niños pequeños, apreciándose retraso en la sedestación y en la marcha, separación amplia de los ojos y amplio puente nasal. Habitualmente existe historia familiar. Los pacientes con el EDS suelen tener una constitución normal, sin alteraciones en la talla ni proporción de los miembros⁽⁷⁾. Todos los órganos, excepto el sistema esquelético, son frágiles.

De forma general, los síntomas y alteraciones más comunes afectan a la piel y a las articulaciones. La piel es blanquecina, fina, blanda y delgada, y muestra una hiperelasticidad cutánea o hiperextensibilidad que varía según la localización corporal. La fragilidad cutánea se refleja en una cicatrización anormal. La hipermovilidad de las articulaciones parece ser el resultado de la laxitud de los ligamentos y de los tendones de la articulación, asociado con una hipotonía muscular que facilita las contorsiones de dedos y miembros. Aunque las anomalías óseas son menos frecuentes, los enfermos pueden presentar pies planos, dislocaciones de articulaciones, deformidad de la columna, deformidad de la pared torácica y osteoartritis. Las manifestaciones gastrointestinales son escasas a pesar de las alteraciones

Tabla 2: **Defectos moleculares y características clínicas en el síndrome de Ehlers-Danlos**

Tipo y defecto primario	Características clínicas
Tipo I o gravis: Deficiencias en fibrillogénesis	Piel hiperelástica, extensible, frágil, pulverizable. Articulaciones hipermovibles. Ruptura membranas y terminación prematura del embarazo. Deformidades músculo-esqueléticas. Complicaciones vasculares e intestinales.
Tipo II: Mutaciones gen colágeno tipo V	Forma menos severa. Elasticidad, extensibilidad y movilidad ligeramente aumentada, pero limitada a piel y articulaciones de pies y manos.
Tipo III	Pocas anormalidades en piel. Laxitud en articulaciones generalizada. Dislocaciones y artritis.
Tipo IV o arterial o Sack Barabas: Mutaciones gen COL5A1 (colágeno tipo III)	Síndrome arterial (ruptura arterias). Piel fina y pulverizable pero no hiperelasticidad. Mínima hipermovilidad de articulaciones, limitada a manos y pies.
Tipo V: Deficiencia en lisil oxidasa	Piel hiperextensible, pero no frágil; articulaciones moderadamente hiperextensibles. Estatura baja, hernias inguinales.
Tipo VI o tipo ocular: Deficiencia en lisil hidroxilasa	Síndrome ocular (desprendimiento de retina). Alteraciones en piel y articulaciones. Esclera fina, azul y frágil. Hipotonía muscular. Osteoporosis.
Tipo VII: • procolágeno N-Proteinsasa. • mutación gen COL1A1 y COL1A2 (colágeno tipo I)	Alteraciones en piel ligeras. Articulaciones muy movibles y ligamentos alterados. Luxaciones recurrentes. Hipotonía muscular. Pequeña estatura.
Tipo VIII	Moderada fragilidad y suave hiperextensibilidad de piel. Poca hipermovilidad de articulaciones. Enfermedad periodontal y pérdida prematura dientes.
Tipo IX: Alteración actividad lisil oxidasa	Piel laxa, pero poco elástica. Hipermovilidad articulaciones moderada. Cicatrización normal.
Tipo X: Defecto en fibronectina	Disfunción plaquetaria debido a alteración en fibronectina plasmática y celular. Alteraciones en piel y articulaciones.

que sufre el tracto gastrointestinal, aunque se pueden formar hernias inguinales y umbilicales o perforaciones. También pueden aparecer alteraciones neuromusculares, oculares y orales. Las alteraciones neurológicas (epilepsia, migraña, convulsión febril, convulsión neonatal y retraso psicomotor) están presentes en el 23,6% de los pacientes. La severidad de la enfermedad es muy variable, desde grave a benigna, condicionada por sus potenciales complicaciones. Los diez tipos de Ehlers-Danlos y algunas de sus características se describen en la tabla 2⁽⁸⁾.

Los lactantes con el EDS clásico nacen a menudo de forma prematura en unas 4 a 8 semanas debido a la ruptura de las membranas fetales. El diagnóstico de los tipos vascular y cifoescolótico es importante debido a sus manifestaciones cardiovasculares. El tipo vascular, antes

denominado EDS IV, se caracteriza por una tendencia problemática a la ruptura espontánea de arterias grandes y órganos huecos, en especial el colon y el útero. Sus criterios diagnósticos se muestran en la tabla 3⁽¹⁰⁾. Debido a que estos acontecimientos conllevan una considerable morbilidad, la esperanza de vida se reduce de media en más de la mitad. Durante el embarazo, las mujeres con esta forma de EDS son especialmente vulnerables a la ruptura de las arterias importantes y del útero.

En el tipo cifoescolótico puede dilatarse la raíz aórtica y producirse una insuficiencia aórtica. Los pacientes con la mayoría de las formas de EDS tienden a presentar un prolapso de la válvula mitral, y la progresión de la insuficiencia mitral es más frecuente que en la forma común de prolapso de la válvula mitral⁽⁹⁾.

Tabla 3: **Criterios diagnósticos del síndrome de Ehlers-Danlos vascular (SEDV)⁽¹⁰⁾**

Signos mayores	Signos menores
<ul style="list-style-type: none"> • Piel delgada y transparente. • Aneurismas, disección arterial o ruptura arterial, intestinal o uterina. • Hematomas espontáneos, frecuentes. • Cara con características típicas (triangular, ojos hundidos, labio superior delgado, falta de tejido adiposo de la cara). 	<ul style="list-style-type: none"> • Acrogeria (manos avejentadas). • Hipermovilidad de pequeñas articulaciones de los dedos. • Ruptura de tendones o músculos. • Pie equino varo. • Varices precoces. • Fístulas arterio-venosas. • Neumotórax espontáneo. • Recesión de las encías. • Historia familiar de muerte súbita de algún familiar cercano joven, sin causa aparente.

Otras formas de este síndrome son los casos esporádicos descritos en pacientes con retraso mental o aquellos que tienen alterado el metabolismo de proteoglicanos, pero que clínicamente presentan adicionalmente los síntomas clásicos de la enfermedad de Ehlers-Danlos⁽⁸⁾.

Complicaciones⁽⁷⁾

Las complicaciones son debidas a la existencia de un aumento de elasticidad de los tejidos en el organismo, que los hace incompetentes o frágiles.

Las neurológicas son raras, habiéndose descrito neuropatías del plexo braquial y lumbosacro, tanto por compresión anómala debido a la laxitud ligamentosa como por lesión neural secundaria a tracción. También son muy infrecuentes las complicaciones cardíacas.

A nivel intestinal pueden producirse: ectasia colónica, poco frecuente y con alta mortalidad siendo el tratamiento de elección un diagnóstico precoz y la colectomía total profiláctica con reconstrucción ileocecal; rotura del colon sigmoide, espontánea y con alta recurrencia por lo que se recomienda la colectomía total; rotura del recto, ante impacto leve por lo que se contraindican los enemas y endoscopias; hemorragias digestivas, como hematemesis o melenas; hernias, por debilidad de la pared abdominal; y diverticulosis intestinal.

Las complicaciones vasculares se producen en el EDS tipo I y IV. Se pueden desarrollar roturas arteriales mayores espontáneas o ante mínimos traumatismos, más frecuentes y precoces en varones y sobre todo en ingle, fosa poplítea, alrededor del hombro e intraabdominales, descritas también en el EDS tipo II y III; formación de aneurismas, de localización intracraneal, aorta o arterias periféricas; y fístulas arteriovenosas carótido-cavernosas o aorto-cava, de mayor frecuencia en EDS tipo I. El tratamiento ante

una hemorragia es la compresión externa del punto sangrante o la ligadura con cinta umbilical y clips metálicos, ya que está contraindicada la sutura del vaso debido a su fragilidad. El control proximal del vaso debe realizarse con torniquetes y no con clamps vasculares. La arteriografía está contraindicada ya que podría provocar laceración arterial, formación de falsos aneurismas, fístulas arteriovenosas, hemorragias y muerte. Se debe evitar la anticoagulación, sobre todo en la tipo IV, ya que se pueden producir grandes hematomas.

Como complicaciones cutáneas pueden aparecer cicatrices antiestéticas, por curación lenta de heridas, siendo su tratamiento la escisión de la cicatriz y resutura o injerto cutáneo; dehiscencias de heridas, debida a la lenta curación de las heridas y a la dificultad de sutura de la piel por su fragilidad; y ulceraciones cutáneas, de forma espontánea sobre espina tibial o codo, requiriendo en ocasiones injertos cutáneos para su curación.

Tratamiento⁽⁹⁾

El tratamiento de la mayoría de los problemas cutáneos y articulares debe ser conservador y preventivo. Es necesario colocar las suturas con atención para aproximar los bordes y evitar tensión; las suturas que hay que quitar después deben dejarse al menos el doble del tiempo habitual. La mayoría de los casos de movilidad articular aumentada y dolor en el EDS no requieren tratamiento quirúrgico. La fisioterapia diseñada para fortalecer los músculos que proporcionan apoyo a los ligamentos laxos resulta beneficiosa. Todos los pacientes deben recibir consejo genético sobre el modo de herencia y el riesgo de tener niños afectados de EDS. Existe la posibilidad del diagnóstico prenatal en todos los tipos de EDS con defectos moleculares o bioquímicos definidos.

El tipo vascular de EDS requiere un cuidado quirúrgico particular; las arterias rotas son difíciles de reparar por la fragilidad vascular pronunciada. La ruptura del intestino es una urgencia quirúrgica. Como el riesgo de ruptura uterina y vascular es especialmente alto durante el embarazo en las mujeres con la forma vascular, a las mujeres afectas se les debe advertir de que tienen un riesgo importante de muerte en el embarazo y el parto. A los pacientes se les debe avisar que eviten deportes de contacto y que traten intensamente las elevaciones de la tensión arterial. Hay que evitar las arteriografías y las vías arteriales si es posible. Los cribados bioquímicos y genéticos pueden tranquilizar a los familiares en riesgo en el sentido de que no tienen un defecto en el colágeno del tipo III.

El tipo cifoescoliotico de EDS puede mejorar con dosis grandes de ácido ascórbico (1 a 4 g/día), porque la vitamina C es un cofactor para la enzima que falta. Ningún otro tratamiento metabólico o génico es eficaz en otras formas de EDS.

HIPERLAXITUD ARTICULAR

La hiper movilidad articular se caracteriza por una mayor movilidad de las articulaciones, sin síntomas acompañantes. Su prevalencia es difícil de establecer debido a que se han usado diferentes criterios diagnósticos y porque su frecuencia varía dependiendo de la raza, edad y sexo. Existiría en el 10%-15% de la población occidental. Su frecuencia es mayor en los asiáticos y negros, y en éstos, más que en los caucásicos. Es más frecuente en mujeres y niños, y en la mayoría de los casos el compromiso es pauciarticular, lo que dificulta el diagnóstico⁽¹¹⁾.

El score de Beighton es el método más frecuentemente usado internacionalmente para evaluar la hiperlaxitud articular. Es una escala donde se puntúa un grupo determinado de articulaciones hiper móviles. La máxima puntuación es de 9/9 y se consideraría positivo en el adulto a partir de 4/9⁽¹¹⁾.

SÍNDROME DE HIPERLAXITUD ARTICULAR

Definición

Cuando la hiperlaxitud articular presenta síntomas constituye el síndrome de hiperlaxitud articular (SHA), al que además de la afectación de articulaciones y tendones, también presenta alteraciones en algunos órganos como consecuencia de la debilidad de los tejidos⁽¹¹⁾.

La agregación familiar y el patrón de herencia sugieren una transmisión autosómica dominante. La primera descripción de la hiper movilidad articular sintomática en la literatura reumatológica se atribuye a Kirk, Ansell y Bywaters en 1967, que acuñaron el nombre de síndrome de hiper movilidad. Posteriormente, el reconocimiento de un pronóstico relativamente benigno sin complicaciones vitales condujo al nombre de "síndrome de hiper movilidad articular benigno" y SHA⁽¹²⁾.

Su alta frecuencia, la falta de conocimiento de que puede causar daño a múltiples órganos, el hecho que el cuadro clínico no sea dramático, no hay signos inflamatorios y no existan exámenes de laboratorio ni signos radiológicos específicos y que existe la sensación de que el tratamiento no es efectivo, hace que el SHA esté probablemente infradiagnosticado⁽¹¹⁾.

Histología y herencia

Las fibras elásticas presentan anomalías en el 76%: fragmentación, microcalcificaciones e inclusiones de densidad electrónica aumentada en la matriz de la elastina, semejante a lo que se observa en la elastosis solar. Además, existen grandes glóbulos de ácido hialurónico de forma estrellada y acumulaciones de depósitos gránulo-filamentosos en la matriz intersticial. A pesar de esto, todavía se desconoce la bioquímica y defecto genético de este síndrome, con un probable defecto del gen de Tenascina-X con herencia autosómica dominante⁽¹¹⁾.

Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por alteraciones de la piel, artralgias, mialgias, crujido de las articulaciones, subluxaciones y tendinitis recurrentes y dolor de espalda. El dolor del SHA puede hacerse crónico e incapacitante y a veces se asocia a fatiga crónica. Hay tendencia a artrosis y osteoporosis precoz. En la tabla 4 se muestran las posibles manifestaciones clínicas que pueden presentar⁽¹¹⁾. Dado que estos síntomas también pueden presentarse en la forma más frecuente de enfermedad de Ehlers-Danlos que es la tipo III o de hiper movilidad, se considera que son indistinguibles⁽¹²⁾.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico es clínico ya que no disponemos de exámenes específicos de laboratorio para confirmar el diagnóstico. El criterio de Brighton agrega a la puntuación de la hiperlaxitud articular del score de Beighton, la evaluación de otros tejidos alterados y, en individuos ≥ 16 años, con-

Tabla 4: **Manifestaciones clínicas del Síndrome de Hiper movilidad Articular (SHA)**

Síntomas musculoesqueléticos	Síntomas extraesqueléticos
<p>A. Características generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Piel suave, laxa, pálida, transparente las venas, venas prominentes, mala cicatrización, telangiectasias, lívido reticularis. • Hematomas recurrentes. • Artralgias o mialgias > 3 meses. • Dolor crónico difuso. • Dolor de espalda, hiperlordosis lumbar, discopatías o hernia del núcleo pulposo a edad temprana. • Historia de tendinitis, bursitis o lesiones deportivas recurrentes. • Hiperlaxitud articular de una o más articulaciones. • Crujidos articulares importantes. • Posibilidad de extender el dedo meñique a > 90°, mano en “forma de ave volando”, “el signo del pulgar horizontal” o signo de “afirmarse la cabeza con la mano”. • Subluxaciones articulares. • Artrosis precoz en personas jóvenes, artrosis erosiva y artrosis de rápida evolución, ocasionalmente asociada a condrocalcinosis. • DMO baja u osteoporosis en hombres y mujeres jóvenes, sin causa aparente. • Hallux valgus en jóvenes. • Hábito marfanoide. • En niños: retardo inicio deambulación, “dolores de crecimiento”, falta concentración, torpeza de movimientos, dislocaciones o subluxaciones recurrentes. 	<p>A. Alteraciones debidas a tejidos débiles:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escleras celestes, miopía, estrabismo. • Acrocianosis, arritmias. • Hernias, venas varicosas en jóvenes, hemorroides, varicocele, prolapso vaginal o rectal, prolapso válvula mitral, gangliones y quistes. • Abortos, infertilidad, ruptura prematura de membranas, desgarros vaginales y hemorragias en el parto. • Neumotórax espontáneo. • Constipación severa, megacolon, reflujo, colon irritable y diverticulosis, hiper movilidad lengua.
<p>B. Malformaciones congénitas asociadas: escoliosis en la infancia, displasia de cadera, rodillas rotadas, genu recurvatum, alteraciones de la estática de los pies, espina bífida oculta, espondilolistesis, pectus excavatum o carinatum y costillas prominentes.</p>	<p>B. Síntomas neurofisiológicos:</p> <p>a) Alteración sistema nervioso autónomo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disautonomía: fatiga crónica, mareos, síncope, hipotensión ortostática, intolerancia al frío, sudoración manos y pies, acrocianosis. • Xeroftalmia y xerostomía. • Colon irritable. <p>b) Percepción exagerada del dolor: mala respuesta a analgésicos locales y frecuente existencia de dolor crónico, a veces invalidante.</p> <p>c) Alteración de la propiocepción: alteración del balance y coordinación.</p>
	<p>C. Síntomas neuropsiquiátricos: depresión, ansiedad, crisis de pánico, fobias, intranquilidad, cefaleas, jaquecas, piernas nerviosas, calambres, mala memoria, falta de concentración, desorientación y falta de motivación.</p>
	<p>D. Otras características: facies típica de SHA.</p>

firma el diagnóstico de SHA tras la exclusión de otras enfermedades con las exploraciones complementarias realizadas. El ecocardiograma es útil para detectar la dilatación aórtica y el prolapso de la válvula mitral. Se recomienda realizar densitometrías óseas a todos los pacientes con SHA⁽¹¹⁾.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras enfermedades hereditarias del tejido conectivo, como el síndrome de Ehlers-Danlos Vascular, síndrome de Marfan y la Osteogénesis Imperfecta. Más fácil es la distinción con las enfermedades inflamatorias articulares como la Artritis Reumatoide, el Lupus Eritematoso Sistémico y el Síndrome de Sjögren, aunque la artritis puede aparecer asociado al SHA hasta en el 15% de los pacientes. El diagnóstico diferencial con la Fibromialgia (FM) puede presentar más problemas debido a la existencia de fatiga crónica y dolor en las entesis, encontrándose asociación clara entre el SHA y la FM⁽¹¹⁾.

Tratamiento⁽¹¹⁾

No existe tratamiento curativo del SHA, por lo que su tratamiento es sintomático. Es posible que en el futuro la terapia génica sea la solución. El reumatólogo es el especialista más indicado para tratar estos pacientes por su conocimiento de las enfermedades hereditarias del tejido conectivo, ya que es necesario ser capaz de diferenciar el SHA de las otras formas más graves.

- Medidas preventivas: se debe evitar la sobrees tensión de las articulaciones y realizar ejercicios de estiramiento, fortalecimiento de tendones y músculos, yoga, pilates, tai-chi, natación y bicicleta para prevenir el dolor y la artrosis. Se deben evitar deportes y obives que producen dolor, tendinitis o subluxaciones de forma frecuente. En ocasiones es necesario utilizar vendajes o férulas. Es conveniente no mantener la misma posición corporal por horas y tomar períodos cortos de descanso.
- Tratamiento de fase aguda: reposo de la articulación, aplicación de calor o frío y en ocasiones férulas. Pueden ser útiles los masajes, ultrasonido y ultratermia. Evitar la actividad repetitiva que produjo la lesión. Si es necesario puede administrarse analgésicos-antiinflamatorios, relajantes musculares y/o infiltraciones con esteroides en las bursitis y tendinitis.
- Tratamiento en fase crónica: a pesar de que el dolor es el principal síntoma del SHA, los antiinflamatorios son de efecto limitado y es preferible usar analgésicos.

- Cinesiterapia: el principal objetivo es restablecer el rango de movilidad normal de la articulación, corregir la disfunción del movimiento, mejorando la estabilidad articular y la condición física general. Los ejercicios deben fortalecer los músculos y tendones. La acupuntura y el TENS suelen ayudar y ocasionalmente puede ser necesario un tratamiento en una clínica de control del dolor.
- Medicamentos: algunos autores recomiendan la toma de ácido fólico (AF) 0,4-1mg/día de forma permanente, ya que hay estudios que demuestran que la deficiencia de AF altera los enlaces del colágeno produciendo debilidad de los tejidos. Para el tratamiento de los calambres puede ser útil el magnesio y en caso de fragilidad capilar se indica la vitamina C o un polivitamínico. El uso de glucosalina en monoterapia o asociada a condroitin sulfato podría prevenir la artrosis, pero se requiere de estudios que lo confirmen. El tratamiento de la osteoporosis debe iniciarse lo antes posible.
- Tratamiento de la disautonomía: se trata con medidas generales, tomando 2-3 litros de líquidos al día, aumentar la ingesta de sal (excepto contraindicaciones), medias elásticas hasta rodillas y reposar después de almuerzo. Evitar la inactividad, bipedestación prolongada y deambulacion lenta.
- Tratamiento en equipo: en ocasiones es necesaria la opinión de un cardiólogo, ginecólogo, psicólogos, psiquiatras, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales. Los grupos de soporte pueden ayudar al paciente y a los familiares. Ocasionalmente se requiere cirugía, recordando la mayor tendencia de hemorragias, infecciones y dificultad en la cicatrización de estos enfermos.

ENFERMEDAD DE MARFAN

Introducción

Se caracteriza por ser uno de los trastornos hereditarios más comunes del tejido conectivo, la primera referencia en la literatura médica de la enfermedad de Marfan (EM) se remonta a 1896 cuando Jean-Bernad Antoine Marfan⁽¹³⁾ describió en el boletín de la Sociedad Médica de París a una niña de 5 años con aracnodactila acompañada de otras alteraciones esqueléticas, pero no fue hasta 50 años más tarde que, McKusick incluyó esta enfermedad con un patrón autosómico dominante en la categoría de enfermedades hereditarias

del colágeno. Desde entonces el conocimiento de la enfermedad se ha ampliado de forma progresiva, con la descripción de afectaciones oculares, esqueléticas, cardiovasculares, en el pulmón, en la piel y en los tegumentos que definen la enfermedad, recopiladas en los criterios de Ghent⁽¹⁴⁾, que en la actualidad conforman la base del diagnóstico de la enfermedad en adultos. Esta entidad es un trastorno hereditario con afectación multisistémica del tejido conectivo con gran heterogeneidad fenotípica, no solo por las más de 600 mutaciones implicadas y reconocidas sino también, por la gran variabilidad posible en la expresión de una misma mutación del gen responsable de codificar la fibrilina 1 (*FBNI*), responsable de la base genética de la enfermedad. La detección de este gen en 1991⁽¹⁵⁾, amplió el conocimiento global de la enfermedad y ayudó a la definición de otras enfermedades del colágeno asociadas a la EM, algunas con mejor pronóstico que la misma enfermedad y otras con un peor pronóstico que precisa diferentes actuaciones en su seguimiento.

Incidencia y prevalencia⁽¹⁶⁾

Esta enfermedad está causada de forma principal por una mutación heterocigota en el gen que codifica la *FBNI*, localizado en el brazo largo del cromosoma 15 (Cr 15q 21.1), que determina la estructura de la fibrilina: una glucoproteína de 350 kDa, responsable del ensamblaje de las redes de microfibrillas que, junto con la elastina, forman parte de la matriz extracelular de los tejidos, manifestándose especialmente en los sistemas u órganos donde predominan, tales como el cardiovascular, el esquelético, los ojos, los pulmones y la duramadre.

La incidencia ha sido descrita entre 1/3.000 y 1/20.000 habitantes, aunque se acepta actualmente que la incidencia mínima de nacimientos al año se establece en 1/9.800, según las series. No se han observado diferencias en cuanto al género ni a la etnia y presenta una distribución mundial.

Etiología⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

La EM presenta en al mayoría de los casos, un patrón de herencia autosómica dominante con una penetrancia casi completa, aunque con una notable variabilidad interindividual en su expresión fenotípica. Se ha descrito en alguna ocasión, casos donde la mutación del gen *FBNI* muestra un patrón recesivo.

Más del 90% de los casos de EM son causados por una mutación en el gen *FBNI*, y entre un 70%-85% de los casos de Marfán son hereditarios, sien-

do el 20-15% restante casos de novo sin historia familiar previa conocida.

El gen *FBNI*, ubicado en el brazo largo del cromosoma 15 (15q21.1) y compuesto por 65 exones, codifica a la fibrilina-1, una glicoproteína extracelular de amplia distribución que se polimeriza para formar microfibrilas, tanto en los tejidos elásticos como en los no elásticos. Está constituida primariamente por la repetición de dominios homólogos de factor de crecimiento transportador de calcio (cbEGF) y dominios que contienen 8 residuos de cisteína. Las mutaciones del gen *FBNI* pueden estar distribuidas a lo largo de toda la secuencia del gen. De hecho, cada mutación suele ser específica de cada familia afectada (hasta ahora se han detectado entre 600 a 1.000 mutaciones distintas en el gen *FBNI*), por lo que se requiere el estudio completo del gen para su identificación. Las diferentes mutaciones pueden afectar a la síntesis, procesamiento, secreción, polimerización y estabilidad de la fibrilina-1, de forma que la formación de microfibrilas normales queda inhibida, o bien se estimula la inapropiada proteólisis de las microfibrilas extracelulares.

Se ha descrito que la mutación más frecuente en pacientes con EM se localiza normalmente en la unidad cbEGF. Aunque en general no existe una clara correlación entre el genotipo detectado y el fenotipo expresado, la correlación más significativa geno-fenotípica se encuentra en la EM neonatal, detectando la mutación en los exones 24-32, lo que parece predecir un fenotipo más agresivo. Las mutaciones en los exones 1-10 parecen correlacionarse con formas sin dilatación aórtica, y las mutaciones en los exones 59-65 se asocian con formas cardiovasculares tardías y menores. A pesar de todo esto, la variabilidad fenotípica intrafamiliar es importante en la EM, y en la mayoría de los casos no existe una correlación geno-fenotípica, a pesar de lo descrito anteriormente.

Asimismo, las mutaciones en el gen de la *FBNI* no son específicas de la EM y se han detectado también en otras fibrilinosopatías.

Existe una minoría de pacientes con el fenotipo de EM que no se han identificado mutaciones en el gen *FBNI*. Las mutaciones en el receptor del TGF- β (heterodímero implicado en la unión entre las subunidades I y II, codificado por los genes *TGFBR1* y *TGFBR2*); se detectan en el síndrome de Loeys Dietz y en algunos pacientes con aneurismas familiares y disección aórtica. También, se han relacionado estas mutaciones con el fenotipo de Marfan, pudiendo ser responsable de hasta un 10% de los casos. En estos casos, la afectación vas-

cular es más agresiva que en los casos de EM con mutación del gen *FBNI*. En estas familias que presentan diferentes mutaciones en el gen *TGFBR*, se ha observado un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia variable.

Patogenia

A pesar de los avances en el conocimiento de la biología molecular en la EM y en otros síndromes afines, aun no se conoce de forma clara como pueden afectar las mutaciones de los dos genes más característicos, como son *FBNI* y *TGFBR*, al mecanismo molecular que conduce al desarrollo del fenotipo de la EM.

Las características histológicas de los segmentos aórticos afectados en pacientes con EM son la fragmentación y desorientación de las láminas elásticas, necrosis quística de la media, la fibrosis y la pérdida de células musculares lisas²⁰. El término necrosis quística de la media fue acuñado por Erdheim para describir la apariencia de la degeneración de la lamina media dando una imagen lacunar en la EM, sin embargo, no existe necrosis, ni es quística ni patognomónica del EM, y puede presentarse en otras enfermedades degenerativas como la hipertensión arterial (HTA).

Esta enfermedad se caracteriza por presentar una continua destrucción de las fibras elásticas de la media que aumenta progresivamente la rigidez aórtica, facilitando la dilatación y el adelgazamiento de la pared. Todo ello aumenta la tensión parietal y facilita, aún más, el daño de fuerzas de torsión y cizallamiento que actúan sobre las capas íntima y media de la aorta a lo largo ciclo cardiaco. El estrés hemodinámico, que provoca daño parietal aórtico incluso en tejido normal, en el EM se exagera, por la elastólisis exagerada debida a metaloproteasas, y la disregulación del factor de crecimiento β transformador de citoquinas (TGF- β) que promueve la apoptosis de células musculares lisas vasculares. El resultado final es un círculo vicioso que acelera la degeneración parietal y provoca dilatación aórtica progresiva, intensificándose por estados de sobrecarga de presión como en la HTA, o de volumen, como la IAo.

La base principal de esta enfermedad es la pérdida de integridad del tejido conectivo con reducción y fragmentación de las fibras elásticas en los tejidos afectados, lo que explicaría la patología aórtica, pero no el origen de otras manifestaciones acaecidas en la enfermedad como el sobrecrecimiento del hueso largo, el engrosamiento valvular y la hipoplasia muscular. Por lo que, últimamente,

se ha barajado diferentes mecanismos en los que se incluyen:

- Aumento de la biodisponibilidad del TGF- β . La importancia de la señalización de TGF- β proviene: de estudios experimentales con ratones con deficiencia de *FBNI*, que conduce a una activación de la citocina TGF- β , la cual tiene un papel fundamental en el desarrollo y el mantenimiento de varios tejidos, contribuyendo al desarrollo de enfisema, aneurismas aórticos e hipoplasia muscular⁽²¹⁾, de la misma forma que se observa en el Marfan; y de datos clínicos preliminares en los que la inhibición del TGF- β (losartán-(bloqueador del TGF- β) atenúa las manifestaciones clínicas de la enfermedad⁽²²⁾.
- Desequilibrio entre las metaloproteasas (MMP) y los factores inhibitorios (TIMP)⁽²³⁾, se ha observado en muestras de tejido aortico. Las MMP son una gran familia de enzimas que degradan un gran número de sustratos, como el colágeno y la elastina. Estas enzimas están regulados por los TIMP. La MMP-2 y MMP-9 están relacionadas con la remodelación progresiva del tejido arterial, correlacionándose con el tamaño de la aneurisma. Se ha observado, que niveles más elevados de MMP-2 se asocian a aneurisma de tamaño más pequeño que aquellos donde existe más incremento de MMP-9.

Criterios diagnósticos

Existe una serie de factores que pueden dificultar el diagnóstico de la EM, como una marcada variabilidad clínica, dependencia de la edad en la aparición de las manifestaciones clínicas (a mayor edad, mayor compromiso clínico), solapamiento significativo entre las diferentes enfermedades del colágeno, la existencia de casos nuevos, producto de las mutaciones de novo, dificultades técnicas en la detección en la mutación *FBNI* y su falta de correlación clínica.

Los criterios diagnósticos de la EM fueron establecidos durante el séptimo Congreso Internacional de Berlín en 1986. Con el tiempo Paepe revisó dichos criterios y creó los criterios nosológicos de Ghent⁽¹⁴⁾ en 1996, los cuales se basan en la historia familiar-genética y la afección de diferentes órganos o sistemas.

Para evaluar los criterios de Ghent se debe considerar dos conceptos: uno es el criterio mayor, como evidencia de signo de alta especificidad de la enfermedad porque es infrecuente en otras condiciones o en la población general y otro es el compromiso de órgano o sistema, que indica afección pero con menor trascendencia en el diagnóstico.

Tabla 5. **Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Marfan (NOSOLOGIA GHENT, Paepe et al, 1996)**

Sistema afecto	Criterio mayor	Criterio menor
Sistema esquelético	Al menos 4 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Pectum carinatum, • Pectum excavatum quirúrgico • Asimetría segmentos corporales/brazo (brazada > 1,05) • Signos de Wrist y Thumb + • Escoliosis >20° • Extensión reducida en codos (<170°) • Desplazamiento maleolo medial • Protrusión acetabular (RX) 	Al menos 2 criterios mayores o uno mayor y dos menores de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Pectum excavatum moderado • Hiper movilidad articular • Paladar arqueado • Características faciales típicas (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisura palpebral inclinada hacia abajo)
Sistema ocular	Luxación del cristalino	Al menos dos de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades de los compartimentos corneales • Aumento longitud axial del globo ocular • Iris hipoplásico o hipoplasia de los músculos ciliares con disminución de la miosis
Sistema cardiovascular	Al menos 1 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Dilatación de la Ao ascendente con afectación de los s. de Valsalva • Disección de la Ao ascendente 	Al menos uno de los siguientes criterios menores: <ul style="list-style-type: none"> • Prolapso de válvula mitral con o sin regurgitación. • Dilatación de las arterias pulmonares <40 año sin causa valvular conocida. • Calcificación anillo mitral <40 años • Dilatación o disección de la aorta descendente o abdominal < 50 años
Pulmonar	Ninguno	Al menos uno de los criterios menores: <ul style="list-style-type: none"> • Neumotorax espontáneo • Bullas apicales
Piel y tegumentos	Ninguno	Al menos uno de los criterios menores: <ul style="list-style-type: none"> • Estrías marcadas sin causa aparente • Hernias recurrentes o eventraciones
Duramadre	Ectasia dural	

Para establecer el diagnóstico de EM se precisa de al menos un criterio mayor en al menos dos sistemas afectados y un tercer sistema afectado. En caso de historia familiar o genética compatible (definida por la presencia de una mutación en el *FBNI* conocida asociada en EM o herencia de un

haplotipo *FBNI* conocida o inequívoca asociación al diagnóstico de Marfan en una familia) es suficiente con un criterio mayor de un órgano o sistema y/o la afectación de un segundo (Tabla 5).

A pesar la eficacia diagnóstica de estos criterios, de hasta un 90% de los casos, tienen diversas

limitaciones, tales como la inaplicabilidad en niños y adultos jóvenes, validación insuficiente y una evaluación costosa y especializada.

Todos estos hechos llevan a la revisión de los criterios de Ghent por un panel internacional de expertos, que confiere un mayor peso específico a las manifestaciones cardiovasculares y a la subluxación del cristalino como hallazgos clínicos cardinales. En los criterios modificados de Ghent(24) (Tabla 2), en ausencia de historia familiar, la presencia de estas dos manifestaciones es suficiente para el diagnóstico. En ausencia de alguna de estas dos, o de ambas, la presencia de la mutación *FBNI* clásica y la combinación de una serie de hallazgos sistémicos son necesarias para diagnóstico.

En estos criterios modificados se considera, además, el diagnóstico en niños, particularmente aquellos con enfermedad esporádica dado que las características clínicas pueden surgir posteriormente. En estos criterios se recomienda las siguientes categorías para individuos menores de 20 años; “Enfermedad del tejido conectivo inespecífica”, se aplica en pacientes jóvenes sin historia familiar, score sistémico <7 o Ao Z <3 , con solo un sistema afectado y “síndrome de Marfan emergente o potencial” se atribuye a pacientes jóvenes con historia familiar y estudio genético no diagnóstico y score sistémico <7 o Ao Z >3 .

Las personas menores de 20 años de edad con hallazgos sistémicos sugestivos de EM, pero sin afectación cardiovascular también se debe realizar ecocardiogramas anuales, debido al riesgo potencial de desarrollo rápido de la enfermedad aórtica.

Los autores de los criterios modificados creen que las nuevas guías retrasarán el diagnóstico definitivo de la EM pero disminuirán el riesgo de falsos diagnósticos prematuros (Tabla 6).

Manifestaciones clínicas⁽²⁵⁾

Alteraciones esqueléticas

Las *alteraciones esqueléticas* son las más frecuentes y precoces de detectar y por ello son las que primero establecen la sospecha de la enfermedad. Son progresivas con la edad y se completan en la adolescencia. Destacan por su frecuencia la talla alta con una relación entre el segmento superior (parte superior de la cabeza a rama superior del pubis) y el segmento inferior (rama superior del pubis hasta el suelo) de dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad, raza y género. La fascies típica de estos pacientes caracterizada por dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia y fisuras palpebrales con inclinación inferior.

Los dedos y las manos son largas y finos y tienen aspecto de araña (aracnodactilia). Muchos pacientes tienen deformidades torácicas, como *pectum excavatum*, *carinatum* o *asimetría*. La escoliosis es frecuente y suele ir acompañada de cifosis. Son frecuentes la hipermotilidad articular, paladar ojival y arcos pedios altos o pies planos. La evaluación clínica se puede complementar con estudios radiográficos, principalmente con radiografía de pelvis, cuando se requiere detectar protrusión acetabular.

Lesiones cardiovasculares

Las *lesiones cardiovasculares* determinan el pronóstico del síndrome de Marfan, ya que son el origen principal de la morbimortalidad de estos pacientes, con una frecuencia de mortalidad de 70%-95% de los casos, siendo más específica y frecuente la dilatación de la raíz aórtica, más característica en el sexo masculino. Su incidencia depende de la edad: 40%-80% en niños y 80%-100% en adultos. La dilatación inicial compromete los senos de Valsalva y aorta ascendente y por ser progresiva se produce dilatación de la raíz aórtica, que lleva a insuficiencia valvular. Es de mal pronóstico por su carácter evolutivo, siendo imprevisible la velocidad de dilatación, con riesgo elevado de complicaciones como insuficiencia, disección y ruptura. La dilatación se acelera con el estrés físico o emocional y con el embarazo. El compromiso de la válvula mitral (prolapso, insuficiencia) es frecuente pero menos grave (prevalencia del 55-69% en EM frente al 2% de la población general). Otras alteraciones del sistema cardiovascular incluyen: dilatación de la arteria proximal pulmonar principal en ausencia de estenosis pulmonar periférica u otra causa que lo explique, calcificación del anillo mitral (en pacientes menores de 40 años) y dilatación de la aorta abdominal o descendente torácica (en menores de 50 años), que afecta al 10% de los pacientes con EM y es en la actualidad la causa más importante de mortalidad en ellos, tras los avances en el tratamiento médico y la cirugía profiláctica de la aorta ascendente. Las lesiones cardiovasculares son diagnosticadas y evaluadas rutinariamente por ecocardiografía transtorácica o transesofágica, esta última más resolutive en estudios de arco aórtico.

La dilatación aórtica se define como un diámetro normalizado mayor de la media más dos desviaciones estándar (Z score >2). Pero a veces los nomogramas no son válidos en pacientes con tallas superiores al percentil 95, pudiendo sobreestimar en estos pacientes el diámetro de la aorta. En estos casos, algunos autores proponen la medición del ratio

Tabla 6: **Criterios de Ghent modificados**

Ausencia de historia familiar	Presencia de historia familiar
<ul style="list-style-type: none"> • Ao ($Z \geq 2$) y LC = EM* • Ao ($Z \geq 2$) y bonafide FBN1 = EM • Ao ($Z \geq 2$) y puntuación sistémica (≥ 7) = EM* • LC y FBN1 con conocida asociación a Ao = EM • LC con o sin afectación sistémica y con FBN1 no asociada a afectación aórtica o ausencia FBN1 = luxación del cristalino familiar • Ao ($Z < 2$) y puntuación sistémica (≥ 5 con al menos un hallazgo esquelético) sin LC = fenotipo MASS • PVM y Ao ($Z < 2$) y puntuación sistémica (< 5) sin LC = síndrome de prolapso de la válvula mitral 	<ul style="list-style-type: none"> • LC e historia familiar EM= EM • Puntuación sistémica (≥ 7) e historia familiar EM= EM* • Ao ($Z \geq 2$) en >20 años o Ao($Z \geq 3$) en <20 años e historia familiar EM= EM*
Hallazgos sistémicos	
<ul style="list-style-type: none"> • Signo de Wrist y Thumb :3 • Pectum carinatum :2 • Deformidad en el retropié: 2 • Neumotórax: 2 • Ectasia dural: 2 • Protrusión acetabular: 2 • Reducción del segmento superior/inferior y aumento de la brazada sin escoliosis severa: 1 • Escoliosis y/o cifosis toracolumbar :1 • Hallazgos faciales (3/5) :Dolicocefalia, enoftalmos, fisura parpebral con inclinación inferior, hipoplasia malar, retrognatia :1 • Estrías en la piel: 1 • Miopía >3 dioptría: 1 • Prolapso válvula mitral:1 	<ul style="list-style-type: none"> • Signo de Wrist o thumb: -1 • Pectum excavatum o asimetría torácic: -1 • Pies planos: -1

EM*: diagnóstico en ausencia de datos de SLD, ED tipo IV, y SGS, realizando si procede TGFBR1 y 2, COL3a o estudio del colágeno; Ao: diámetro aórtico desde los senos de Valsalva medido con Z score o disección de la aorta; LC: luxación de cristalino; PVM: prolapso de la válvula mitral; SLD: síndrome de Loeys-Dietz; SGS: síndrome de Shprintzen-Goldberg; ED: síndrome de Ehlers-Danlos.

Máximo total: 20 puntos; score ≥ 7 indica afectación sistémica.

entre el diámetro de los senos de Valsalva y del anillo aórtico; por lo general este ratio permanece constante en personas sanas y es independiente de la edad y de la superficie corporal, pudiendo ser de ayuda en la evaluación en niños (un ratio $>1,45$ predeciría la existencia de dilatación aórtica con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 100%). No obstante este ratio, aun siendo de ayuda, no está suficientemente validado y tiene falsos positivos, como en pacientes con anillo aórtico estrecho.

La tomografía axial computada (TC) es necesaria en pacientes que presenten dilatación aórtica acentuada (cerca a 50 mm por ecocardiografía en pacientes con talla adulta), para tener una medición

más precisa, a objeto de determinar requerimientos de cirugía. La resonancia magnética (RM) se ha empleado en forma precoz para evaluar la distensibilidad aórtica, siendo un indicador del estado de sus propiedades elásticas y por ello permite detectar compromiso antes que ocurra la dilatación. También se ha señalado como útil para detectar asimetría de la raíz aórtica, como signo temprano de riesgo de disección y por ser más precisa que la ecocardiografía en las lesiones de arco aórtico en adultos. Asimismo, es considerada de ayuda para el diagnóstico y seguimiento en pacientes con cirugía aórtica, así como para evaluar el resto de la aorta (que puede estar afectada hasta en el 10% de los pacientes).

Tabla 7. **Diagnóstico diferencial con la Enfermedad de Marfan**

Afectación cardiovascular	Afectación oftalmológica	Afectación sistémica Habito Marfanoide
<ul style="list-style-type: none"> • Fenotipo MASS (prolapso de válvula mitral y dilatación de la raíz aórtica) • Síndrome de prolapso de la válvula mitral • Válvula bicúspide aórtica • Síndrome Loey-Dietz • Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV • Síndrome de tortuosidad arterial • Síndrome de aneurisma torácico y disección familiar 	<ul style="list-style-type: none"> • Ectopia lentis familiar. • Ectopia lentis et pupillae. • Síndrome de Weill-Marchesani • Homocistinuria • Síndrome de Stickler (artrooftalmopatía hereditaria progresiva) 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Beals o aracnodactilia contractual congénita • Síndrome de Shprintzen-Goldberg • Síndrome de Lujan-Fryns (síndrome de hábito marfanoide y retraso mental asociado al cromosoma X) • CATSHL (campilodactilia, estatura alta y pérdida de audición)

Compromiso ocular

El *compromiso ocular* es frecuente (70%) y progresivo. La lesión más específica para el diagnóstico es la subluxación del cristalino, afecta hasta al 50% de los pacientes, suele ser superior y temporal y aparece en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. Sin embargo, es necesario también identificar problemas de refracción para preservar la máxima función visual. Existe mayor riesgo de miopía (por elongación del globo ocular y ambliopía), cataratas (nucleares escleróticas) y glaucoma en menores de 50 años y desprendimiento de retina, aun en ausencia de subluxación de cristalino. El estudio oftalmológico se realiza por evaluación del segmento anterior mediante biomicroscopia, córnea plana por queratometría y miopía axial por ultrasonido o refractometría.

Cambios Asociados

El *daño pulmonar* debe sospecharse con síntomas sugerentes de neumotórax espontáneo o con radiografía de tórax que presente bullas apicales. La evaluación de *piel y tegumentos* en búsqueda de estrías atróficas en región de hombros y nalgas, no relacionadas a cambios bruscos de peso ni embarazo y hernias inguinales e insicionales o recurrentes, debe ser rutinaria, ya que contribuye a aportar información para el caso de pacientes con cuadros clínicos sospechosos pero incompletos. Es característico que los pacientes sean delgados y presenten un escaso tejido adiposo subcutáneo, pero los adultos pueden presentar obesidad centrípeta.

Es frecuente observar una *ectasia del saco dural*, es decir un ensanchamiento del saco dural y del

canal espinal, a veces con afectación de la raíces nerviosas, principalmente en la región lumbosacra, con una prevalencia en Marfan del 65-92%, siendo asintomática en la mayor parte de los casos. En casos extremos puede provocar erosión vertebral y meningocele anterior. También se ha descrito asociada a Ehler-Danlos, neurofibromatosis tipo I, espondilitis, traumatismo, escoliosis o tumores. Los síntomas más comunes son: lumbalgia, cefalea postural por extravasación de líquido cefalorraquídeo (LCR), debilidad y disminución de la sensibilidad, y ocasionalmente dolor rectal y púbico. Se agrava en posición supina y mejora al acostarse; su gravedad aumenta con la edad, y es severa solo en menos del 20% de los pacientes. El diagnóstico cualitativo y cuantitativo se realiza por TC y RM. La TC es menos precisa, y para el diagnóstico se requiere la presencia o no de dilatación del saco dural, erosión central del cuerpo vertebral en el plano sagital o meningocele.

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial de la EM es amplio y fundamentalmente incluye todas aquellas enfermedades genéticas que comprometen el tejido conectivo y patologías metabólicas que presentan algunos hallazgos clínicos semejantes a los diferentes órganos que se afectan en la EM pero presentados de forma aislada con o sin afectación del gen *FBNI*. El diagnóstico diferencial expuesto en la tabla 7) se detalla en base a la afectación cardiovascular, oftalmológica y sistémica, similar a la EM. En todos los pacientes en los que se sospeche el diagnóstico deberá hacerse una exploración oftalmológica y un ecocardiograma.

Factores pronósticos

La expectativa de vida en la EM, condicionada fundamentalmente por el pronóstico cardiovascular, ha mejorado en las últimas décadas, ha pasado de los 48 años en 1972⁽²⁶⁾ a los 72 años en 1995⁽²⁷⁾, en parte gracias a un diagnóstico precoz, al planteamiento de la cirugía aórtica profiláctica y al uso de betabloqueadores de forma temprana.

Tratamiento

Tratamiento farmacológico

- Betabloqueantes. Diversos ensayos clínicos han demostrado que, al disminuir el estrés hemodinámico en la aorta proximal, los betabloqueantes, especialmente si se emplean desde etapas precoces de la enfermedad, pueden enlentecer ritmo de dilatación de la aorta y retrasar el momento de aparición de las complicaciones aórticas en el EM (IAo, disección, necesidad de cirugía; insuficiencia cardíaca congestiva; o incluso la muerte)^(28,29). Su uso se fundamenta en las propiedades de disminuir el inotropismo, la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la rigidez aórtica y debe ser precoz y a dosis adecuadas. Estos beneficios se han observado en todos los grupos edad, aunque son más marcados en pacientes con dilatación aórtica no severa. Actualmente las guías recomiendan usar betabloqueantes de forma precoz en dosis adecuadas en todos los pacientes EM que los toleren, independientemente del grado de dilatación aórtica. Dado que la velocidad de crecimiento de la aorta cambia a lo largo de la vida, presentando un pico prepuberal, se recomienda iniciar el tratamiento en la infancia y mantenerlo de por vida, incluso en pacientes sometidos a cirugía profiláctica de la aorta. Los efectos del tratamiento farmacológico deben evaluarse periódicamente para asegurar un manejo óptimo de la FC y de la PA. A pesar de la falta de ensayos clínicos que demuestren su utilidad, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas del calcio, han sido utilizados en aquellos pacientes no respondedores a los betabloqueantes o que presenten efectos adversos asociados, como agravamiento de asma o letargia que pueda provocar trastornos del aprendizaje y bradicardia sintomática.
- Bloqueo del sistema renina-angiotensina: La influencia del sistema renina-angiotensina (SRA) en la degeneración parietal aórtica de la EM parece cada vez más importante. La angiotensina II (ATII) estimula la expresión de metalopro-

teasas y promueve la apoptosis de células musculares lisas de la pared aórtica. Los modelos experimentales han demostrado que la deficiencia de *FBNI* aumenta el TGF- β activo, causando detención del ciclo de diferenciación celular, aumento de la apoptosis y depósito de matriz extracelular. El bloqueo del SRA, mediante inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI), produce efectos beneficiosos a distintos niveles. Los IECA contribuyen, además del control de la PA, la disminución de la rigidez de la pared aórtica. El bloqueo selectivo del receptor tipo 1 (AT1) de la ATII podría aminorar los efectos deletéreos del TGF- β , independientemente de sus efectos sobre el control de la PA. Aunque en modelos murinos el losartán ha demostrado detener e incluso revertir manifestaciones de la EM, incluyendo el aneurisma aórtico y sus complicaciones, en la actualidad están en marcha varios ensayos clínicos controlados en humanos para demostrar su eficacia.

- Otros tratamientos: También se han realizado estudios aislados con otros antihipertensivos, como los antagonistas del calcio. En individuos con aneurisma abdominal la doxicilina ha presentado resultados prometedores, aunque estos datos no han sido extrapolados o estudiados en pacientes con Marfan⁽³⁰⁾.

Cirugía profiláctica de la aorta proximal

- Adultos: En la EM se recomienda cirugía profiláctica de la raíz aórtica y de la aorta ascendente, por la elevada mortalidad del reemplazo aórtico de emergencia y porque la disección y la rotura aórtica son las complicaciones con mayor impacto en la supervivencia. Aunque técnicamente más complejas, las técnicas de conservación valvular, remodelado o reimplantación suelen preferirse en general a los tubos valvulados, siempre que se ofrezcan buenos resultados. Dado que el riesgo de disección y la mortalidad son proporcionales al tamaño de la aorta proximal, las guías recomiendan cirugía electiva en adultos cuando el diámetro externo es ≥ 50 mm. La cirugía también debe ser considerada en pacientes con diámetro < 50 mm y que presenten factores de riesgo adicional: a) rápido crecimiento del diámetro aórtico mm/año; b) antecedente familiar de disección o rotura aórtica, y c) presencia de IAo significativa. Respecto al timing de la cirugía electiva, se deben hacer algunas consideraciones. Según el

valor del umbral diámetro, una proporción más o menos importante de pacientes presentarán complicaciones sin alcanzar este valor o se someterán injustificadamente al riesgo quirúrgico de un procedimiento electivo estando alejados aún de complicaciones. Resulta importante incorporar otra información, como el ritmo de crecimiento y ajustar diámetros por el tamaño corporal. La tendencia actual es corregir según la estatura, para que en sujetos de menor estatura (especialmente mujeres) pero con riesgo de complicación pueda indicarse cirugía aun cuando sus diámetros estén más próximos a 45 que a 50 mm. En la práctica, la indicación quirúrgica se empieza a considerar cuando la aorta está dilatada (≥ 2 desviaciones por encima de la media, Z-score ≥ 2) o cuando se aproxima a 45 mm de diámetro (antes si la estatura es inferior a 170 cm). Los resultados quirúrgicos son determinantes para indicar cirugía profiláctica, preferentemente conservando la válvula con muy baja mortalidad, obligatoriamente inferior al 5%.

- En niños y adolescentes: Al ser las complicaciones aórticas infrecuentes antes de los 12 años, establecer una relación con el diámetro es más difícil que en adultos. La cirugía electiva de la aorta en población infantil (hasta 18 años) con EM se recomienda cuando: el diámetro aórtico excede los 50 mm, ante el rápido crecimiento aórtico (>10 mm/año), ante el desarrollo de IAo, o cuando hay afectación simultánea de la válvula mitral. En cuanto al timing, es necesario sopesar el riesgo de disección y el retraso del momento quirúrgico para evitar mismatch protésico, los niños seguirán creciendo. La normalización por sexo, edad y superficie corporal parece adecuada, aunque habrá que definir mejor cuál es la dilatación de riesgo en la que los beneficios de la cirugía profiláctica inequívocamente superan los riesgos.

Actividad física⁽³¹⁾

Para reducir el estrés hemodinámico en la EM, la restricción de la actividad física complementa la terapia farmacológica. Las recomendaciones se basan fundamentalmente en la restricción del ejercicio isométrico intenso, deportes de competición, los de contacto y los que incluyen cambios marcados en la presión atmosférica, dado que favorecen el traumatismo arterial y el neumotórax. Debido a que el ejercicio dinámico se asocia a un menor estrés aórtico, por la disminución de la resistencia vascular periférica y de la

PA diastólica, en pacientes sin riesgo elevado se considera segura la práctica de actividad aeróbica hasta de moderada intensidad, pueden participar ejercicios recreativos (no competitivos) de baja a moderada intensidad, así como, actividades de bajo a moderado riesgo donde se incluye el andar, bicicleta estática y dobles de tenis. Presentan riesgo intermedio aquellas actividades como footing, fútbol y motociclismo, y riesgo elevado (que deben ser evitadas) culturismo, escalada y surf.

Enfermedad de Marfan en el embarazo⁽³²⁾

El embarazo y el puerperio pueden agravar las lesiones cardiovasculares, existiendo mayor riesgo de disección y de ruptura aneurismática en mujeres con EM, debido al estrés en la pared arterial secundario a la circulación hiperdinámica e hipervolémica y al efecto estrogénico, que pueden aparecer independientemente del diámetro de la raíz aórtica, e incluso con diámetros normales.

No obstante, el riesgo de rotura aumenta con el diámetro de la aorta, y es del 1% en mujeres con diámetros <40 mm y del 10% en mujeres con diámetros >40 mm. Se recomienda evitarlo si existe dilatación mayor de 44 mm o realizar cirugía preventiva antes del embarazo; con diámetros entre 40 y 44 mm se debe evaluar de acuerdo a la velocidad de dilatación y a la historia familiar. Si hay dilatación moderada, realizar ecocardiografía frecuente para observar si hay progresión rápida de la lesión. Debe tenerse en cuenta, por tanto, el riesgo materno de complicación cardiovascular y el de complicaciones obstétricas, que incluyen parto prematuro en el 15% (por rotura prematura de membranas e incompetencia cervical) y mortalidad fetal y neonatal combinada del 7%. Controlar efecto de betabloqueadores en el recién nacido. En la gestación, se ha recomendado también el uso de labetalol o metoprolol, ya que el atenolol parece disminuir el crecimiento fetal. La vía del parto aún es motivo de debate, planteándose parto vaginal o cesárea de acuerdo a las lesiones existentes y su grado. Se debe evitar el estrés del parto con anestesia epidural y hacer esfuerzos por acortar la segunda fase del trabajo de parto. La anestesia raquídea o epidural debe administrarse sólo después de considerar la presencia de ectasia dural. Se han reportado casos de cesárea de urgencia y posterior cardiocirugía en casos de riesgo inminente de disección o ruptura aórtica. Por otra parte, debe realizarse consejo genético previo al embarazo, consejo individualizado y estricto control del embarazo.

Consejo genético

En cuanto a la prevención primaria, se debe plantear la realización de consejo genético considerando la tasa de recurrencias, opciones de reproducción y existencia de nuevos casos en otros familiares recordando la variabilidad de fenotipo dentro de la misma y entre familias.

Dado que la EM es una enfermedad con herencia autosómica dominante, y las parejas con un cónyuge afectado tienen una posibilidad de transmisión del 50%, aquellas parejas con deseo gestacional deben someterse a un consejo genético, pudiendo realizar reproducción asistida con diagnóstico genético preimplantacional, previo a la transferencia fetal uterina. El Instituto Bernabeu en España logró en febrero de 2006 el primer nacimiento mundial de un niño libre de padecer EM aplicando MDA (Multiple Displacement Amplification). El desarrollo y puesta en marcha de esta técnica permite solventar una de las principales limitaciones que se plantean en el DGP (diagnóstico genético preimplantacional) de enfermedades monogénicas como es la cantidad de ADN disponible para realizar el diagnóstico. También se puede realizar diagnóstico prenatal, con biopsia coriónica a las 10-12 semanas de gestación o amniocentesis en la semana 16, para detectar afectación fetal, siempre que se haya detectado la mutación que produce la afectación familiar⁽³³⁾.

Recomendaciones y guías de seguimiento

- Se requiere evaluación anual ortopédica, cardiovascular y oftalmológica para detectar la aparición de lesiones, la evolución de las mismas cuando estén presentes, con la finalidad de tratarlas oportunamente cuando lo requieran. Realizar vigilancia pediátrica de los parámetros de crecimiento y desarrollo. Asimismo, en aquellos niños con EM emergente o enfermedad del tejido conectivo inespecífica se realizara anualmente una evaluación cuidadosa cardiovascular y oftalmológica.
- La evaluación cardiológica debe ser tanto clínica como ecocardiográfica y su frecuencia dependerá tanto de la existencia de lesiones como de su severidad. Ecocardiogramas anuales y semestrales en pacientes con diámetros aórticos mayores de 45 mm o con rápida velocidad de crecimiento. En jóvenes menores de 20 años también deben realizarse de forma anual, y en adultos con diámetros repetidamente normales se puede realizar cada 2-3 años.
- Recomendaciones precisas de actividad física de acuerdo al grado de compromiso cardíaco.

Restricción del ejercicio. Para las recomendaciones son útiles las guías publicadas por la National Marfan Foundation (<http://www.marfan.org>) y la Asociación Americana de Cardiología. En niños, es necesario focalizarlos hacia el desarrollo de habilidades y deportes de intensidad leve-moderada.

- Efectuar profilaxis de endocarditis infecciosa cuando existe compromiso valvular, después de reemplazo de raíz aórtica o si hay válvula protésica.
- Tratamiento farmacológico. Iniciar tratamiento con betabloqueantes de forma precoz para evitar la aparición de la dilatación aórtica en todos los pacientes con EM o detener su progresión cuando ya ha comenzado, para reducir el riesgo de disección. Otros tratamientos, incluidos los ARA II, precisan de más estudios para avalar su eficacia.
- En pacientes con disección aórtica aguda tipo A, cirugía urgente y profiláctica en los que presentan una dilatación de la aorta >50 mm desde los senos de Valsalva o >40 mm en mujeres previo al embarazo.
- En pacientes con disección de la aorta tipo B (aorta descendente) se aconseja cirugía si existe dolor intratable, isquemia de órganos o miembros inferiores, diámetro de la aorta >55 mm o rápido aumento. A ser posible la cirugía debe ser abierta, evitando salvo alto riesgo quirúrgico, las prótesis endovasculares por falta de experiencia. Se aconsejan pruebas de imagen de forma regular con TC o RM en adultos y en pacientes con cirugía de la raíz aórtica.
- Reparación quirúrgica o recambio de la válvula mitral si existe regurgitación mitral severa sintomática, dilatación progresiva o disfunción ventricular.
- Embarazo. Debe realizarse previamente consejo genético e informar sobre el riesgo obstétrico, materno y fetal. Es posible el diagnóstico preimplantacional si se detecta anomalías genéticas típicas o familiares. Se recomienda evitarlo si existe dilatación mayor de 44 mm o realizar cirugía preventiva antes del embarazo; con diámetros entre 40 y 44 mm se debe evaluar de acuerdo a la velocidad de dilatación y a la historia familiar.
- Evaluación oftalmológica anual. Evaluación en niños con corrección de la refracción precoz para evitar la ambliopía. Indicación de extracción del cristalino en caso de: opacificación con disminución de la agudeza visual, anisometropía, error de refracción sin posibilidad de

- corrección quirúrgica, luxación completa o inducción de glaucoma o uveítis.
- Las manifestaciones esqueléticas deben tratarse según la práctica habitual. La escoliosis tiende a ser progresiva y debe tratarse con férulas mecánicas y fisioterapia si supera los 20°, o con cirugía si fuera mayor de 40°. La artropatía asociada a hiperlaxitud puede requerir corrección quirúrgica.
 - Realización de fisioterapia para mejorar el tono muscular y actividad física moderada no traumática (natación, bicicleta) de acuerdo al compromiso cardíaco.
 - Frenación de la talla a través de inducción de pubertad precoz.
 - Apoyo psicológico para el niño y su familia. En adolescencia, apoyar con educación respecto al estilo de vida, limitaciones físicas y ocupacionales, sexualidad, reproducción y riesgos genéticos.
 - Educación en síntomas de complicaciones como neumotórax, disección aórtica.

BIBLIOGRAFÍA

1. J.F. Bravo. Síndrome de Ehlers-Danlos con especial énfasis en el síndrome de hiperlaxitud articular. *Rev Med Chile* 2009; 137: 1488-1497.
2. MA Lizarbe Iracheta. El colágeno, ¿un cemento biológico que mantiene la arquitectura y plasticidad tisular? *Horizontes culturales: las fronteras de la ciencia*. Real Academia de Ciencias. 2000-2001: 119-137. ISBN 84-670-0258-1.
3. RF Loeser. Estructura y función del tejido conjuntivo. En: Goldman, Ausiello. *Cecil. Tratado de Medicina Interna*. 23ª edición. Volumen II. 1975-81.
4. Ana García de Frutos. Osteogénesis imperfecta. Displasias óseas esclerosantes. En: *Manual de Enfermedades Óseas*. Sociedad Española de Reumatología. 2ª edición. Editorial médica panamericana. 2010:441-447.
5. JC Marini. Osteogénesis imperfecta. En: MJ Favus. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism ASBMR*. Sixth Edition. Editorial Medical Trend, 2007:508-512.
6. OM Vanakker, D Hemelsoet, A De Paepe. Hereditary Connective Tissue Diseases in Young Adult Stroke: A Comprehensive Síntesis. *Stroke Research and Treatment*. 2011:1-15.
7. R Fernandez Gabarra; J.R. Rodríguez Collel, C.I. Fernández Fernández. Aspectos clínicos del síndrome de Ehlers-Danlos. *Rev Esp Cir Osteoart* 1997; 32: 85-93.
8. MA Lizarbe Iracheta. El colágeno, ¿un cemento biológico que mantiene la arquitectura y plasticidad tisular? *Horizontes culturales: las fronteras de la ciencia*. Real Academia de Ciencias. 2000-2001: 119-137. ISBN 84-670-0258-1.
9. RE Pyeritz. Enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo. En: Goldman; Ausiello. *Cecil Medicine: Tratado de Medicina Interna*. 23ª edición. Barcelona: Elsevier España; 2009: 1981-7.
10. J.F. Bravo. Síndrome de Ehlers-Danlos con especial énfasis en el síndrome de hiperlaxitud articular. *Rev Med Chile* 2009; 137: 1488-1497.
11. J.F. Bravo. Síndrome de Ehlers-Danlos con especial énfasis en el síndrome de hiperlaxitud articular. *Rev Med Chile* 2009; 137: 1488-1497.
12. F Malfait, AJ Hakim, A De Paepe et al. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology* 2006;45:502-507.
13. Marfan A. Un cas de déformation congénitale des quatres membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'aminincissement. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. 1886;13:220-8.
14. De Paepe A, Devererux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;62:417-26.
15. Dietz HC, Cutting CR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991;352:337-433.
16. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005; 366:1965.
17. Cañadas V, Villacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part I: Pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:256-65. 12. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, Collod-Bérout G, Booms P,
18. De Paepe A, et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet*. 2006;43:769-87.
19. Mizuguchi T, Matsumoto N. Recent progress in genetics of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *J Hum Genet*. 2007;52:1-12.
20. Schlatmann TJ, Becker AE. Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 1977; 39:13.
21. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet*. 2003;33:407-11.
22. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006;312:117-21.

23. Baker AH, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: Biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci.* 2002;115:3719–27
24. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476–85.
25. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47:476.
26. Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, et al. Marfan syndrome. Long-term survival and complications after aortic aneurysm repair. *Circulation* 1995; 91:728.
27. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 75:157.
28. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 1994;330:1335–41.
29. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Ehlers KH, O'Loughlin JE, et al. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1999;83:1364–8.
30. Cañadas V, Villacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 2: treatment and management of patients. *Nature Reviews.* 2010;7:266–76.
31. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation.* 2008;117:2802–13.
32. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003;24:761–81.
33. Lalchandani S, Wingfield M. Pregnancy in women with Marfan's syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;110:125–30.