

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume **65**

Número
Number **4**

Octubre-Diciembre
October-December **2002**

Artículo:

Síndrome de Marfán. Correlación clinicopatológica en tres casos de autopsia

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com



Síndrome de Marfán. Correlación clinicopatológica en tres casos de autopsia

Álvaro Lezid Padilla Rodríguez,* Abelardo A Rodríguez Reyes,**
Ludwig González Mena,* Ma. Esther Gutiérrez Díaz Ceballos,* Juan E Olvera Rabiela*

RESUMEN

El síndrome de Marfán es un trastorno hereditario del tejido conectivo por mutaciones del gen que codifica la fibrilina, constituyente esencial de las fibras elásticas; se manifiesta por alteraciones cardiovasculares, esqueléticas y oculares. En este trabajo se informan tres casos de autopsia de individuos adultos con síndrome de Marfán. Fueron dos hombres y una mujer, todos con fenotipo marfanoid con extremidades alargadas (principalmente las inferiores), dolicocefálos, tórax con *pectum excavatum*, aracnodactilia en manos y pies, con manifestaciones de disnea progresiva y edema de miembros inferiores. Dos casos presentaron dilatación aneurismática de la aorta con hematoma disecante desde la raíz hasta la aorta abdominal, uno de ellos con ruptura; el otro caso sólo presentó dilatación de la raíz de la aorta. Todos presentaron insuficiencia aórtica, dilatación de las cuatro cavidades cardíacas y congestión de pulmones e hígado, un caso presentó escoliosis dorsal y subluxación del cristalino. Histológicamente, todos presentaron degeneración quística de la media en la aorta. Los casos con hematoma disecante fallecieron en forma súbita por ruptura y secuestro de sangre, el otro caso por insuficiencia cardiaca. Las complicaciones por el síndrome de Marfán suelen ser mortales; sin embargo, pueden ser identificadas en forma temprana, haciendo un adecuado seguimiento en este tipo de pacientes.

Palabras clave: Marfán, fibrilina, fibras elásticas, aneurisma aórtico.

ABSTRACT

Marfan syndrome is a heritable disorder of connective tissue due to fibrillin gene mutations, essential component of the elastic fibers. Cardiovascular, skeletal and ocular anomalies are the most common clinical manifestations. We report three autopsy cases of Marfan syndrome in adults. They were two men and a woman with marfanoid phenotype with long extremities, specially the lower ones, dolicocephaly, pectum excavatum, arachnodactily in hands and feet, who complained of progressive dyspnea and edema in the lower extremities. Two cases had aneurysm dilatation of the aorta with dissection from the root to the abdominal aorta, one of them with rupture, another case only had dilatation of the root of the aorta, all cases had aortic insufficiency, dilatation of the four heart chambers and congestion of the lungs and liver. One case had dorsal scoliosis and subluxation of the lens. All had aortic cystic degeneration. The cases with dissecting aneurysm died suddenly, one due to rupture and the other because of massive extravasation of blood within the aortic wall. In the third case death was attributed to heart failure. Marfan's syndrome complications are usually lethal, nevertheless they can be identified early by an appropriate follow-up of these patients.

Key words: Marfan, fibrillin, elastic fibers, aortic aneurysm.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Marfán es un trastorno del tejido conectivo asociado a defectos de las proteínas estruc-

turales con afección de los elementos constitucionales de las fibras elásticas, que se manifiesta por alteraciones cardiovasculares, esqueléticas y oculares.¹ Afecta de 1 en 5,000 a 1 en 10,000 individuos² y se

* Unidad de Patología del Hospital General de México. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México

** Unidad de Patología de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, IAP.

transmite en forma autosómica dominante, aunque hay pocos casos esporádicos descritos.³ Clínicamente pueden ser asintomáticos o, más comúnmente, presentar cuadros de insuficiencia cardiaca que puede ser mortal. La afección del corazón y la aorta son las principales causas de morbilidad y mortalidad en el síndrome de Marfán.

En este trabajo informamos tres casos de autopsia de síndrome de Marfán en individuos adultos en el Hospital General de México, todos ellos con afección cardiovascular como causa de muerte.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Antecedentes clínicos: Hombre de 20 años de edad de quien se desconocen antecedentes familiares, presentó cuadro clínico de 15 meses de evolución con disnea de grandes esfuerzos que evolucionó posteriormente a pequeños esfuerzos llegando finalmente a la ortopnea, además palpitaciones, dolor precordial pungitivo de intensidad leve y edema de miembros inferiores progresivo. A la exploración física era de constitución longilínea, dolicocéfalo, tórax con *pectum excavatum*, extremidades superiores alargadas, dedos de las manos delgados y alargados; con ingurgitación yugular grado IV y latido supraesternal; área cardiaca con trill en foco aórtico y latido paraesternal izquierdo, taquicardia con ritmo de galope, soplo diastólico en foco aórtico de intensidad III/VI; pulmones con estertores basales bilaterales y quejido respiratorio. Los estudios de radiografía de serie cardiaca y electrocardiograma determinaron cardiomegalia grado III, crecimiento de las cuatro cavidades, abombamiento de la arteria pulmonar y dilatación de la aorta, bloqueo incompleto de la rama izquierda del haz de His, hipertrofia del ventrículo izquierdo con lesión subendocárdica de la pared libre. Evolucionó estacionariamente durante su internación y falleció en forma súbita al subir escaleras.

Hallazgos macroscópicos: Aspecto externo con fenotipo marfanoide; a la apertura de cavidades con 350 mL de hemopericardio y 600 mL de hemotorax bilateral. En la porción ascendente del cayado aórtico presentaba dilatación sacular con rotura de 1 cm de eje mayor, al corte con hematoma disecante de la aorta desde su origen hasta el nacimiento de las arterias renales, extendiéndose al tronco braquiocefálico, carótida primitiva izquierda y subclavia izquierda (Figura 1), además dilatación

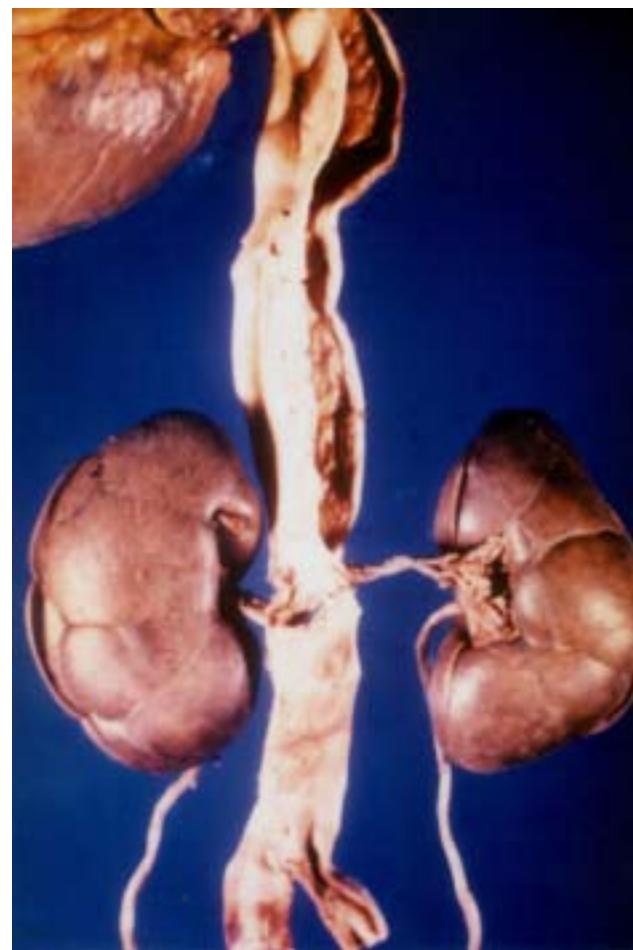


Figura 1. Caso 1. Aneurisma disecante de la aorta desde la raíz hasta las arterias renales.

del anillo de la válvula aórtica, hipertrofia y dilatación del ventrículo izquierdo, dilatación de ambas aurículas y del ventrículo derecho, con insuficiencia de la válvula tricúspide; congestión pasiva crónica de pulmones e hígado.

Caso 2

Antecedentes clínicos: Se trató de una mujer de 31 años con antecedentes familiares de madre y tíos maternos y un hijo con diagnóstico de síndrome de Marfán; con cuadro clínico de dos meses de evolución con edema de miembros inferiores ascendente, disnea de grandes a pequeños esfuerzos, posteriormente con tos y expectoración hemoptoica. A la exploración física era de constitución longilínea, cráneo dolicocéfalo, tórax con *pectum excavatum*, extremidades alargadas principalmente las inferiores

res, con dedos de manos y pies alargados y delgados e hiperflexibilidad de articulaciones. Área cardíaca con trill sistólico en foco mitral y chasquido de apertura de la pulmonar, soplo sistólico de intensidad III/VI en focos aórtico, mitral y tricuspídeo; pul-

mones con estertores subcrepitantes en región infraescapular derecha. Los estudios de radiografía, electrocardiograma y ecocardiograma determinaron cardiomegalia grado III, crecimiento de cavidades izquierdas con sobrecarga sistólica del ventrículo izquierdo, dilatación de la aorta con insuficiencia valvular severa. Evolucionó desfavorablemente con deterioro progresivo de la función cardíaca, requiriendo intubación y apoyo ventilatorio y falleció 18 días después de su ingreso al hospital.

Hallazgos macroscópicos: Aspecto externo con fenotipo marfanoide; a la apertura de cavidades con 2000 mL de hidrotórax y 1000 mL de ascitis. Corazón muy aumentado de peso y volumen; la aorta con dilatación importante supravalvular con dilatación de los senos de las valvas y con insuficiencia aórtica por dilatación del anillo valvular (Figura 2), el ventrículo izquierdo con hipertrofia y dilatación, cavidades derechas dilatadas con insuficiencia de la válvula tricuspíde y trombos murales en la orejuela de la aurícula derecha. Los pulmones aumentados de peso, con aspecto congestivo y con un émbolo en una de las ramas de la arteria pulmonar izquierda del lóbulo inferior, con una zona de infarto (Figura 3). El hígado con datos macroscópicos de congestión pasiva crónica. Columna vertebral con escoliosis a nivel dorsal. El globo ocular derecho de dimensiones normales, al corte con subluxación del cristalino hacia el cuadrante temporal superior, con disminución de las dimensiones del cristalino (Figura 4).

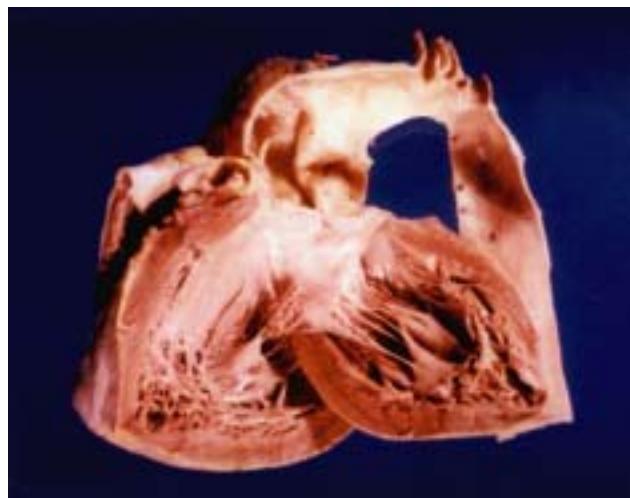


Figura 2. Caso 2. Dilatación supravalvular de la raíz de la aorta.



Figura 3. Caso 2. Tromboembolia pulmonar izquierda con infarto en el lóbulo inferior.



Figura 4. Caso 2. Subluxación temporal del cristalino del ojo derecho.

Caso 3

Antecedentes clínicos: Se trató de un hombre de 42 años de edad con antecedentes familiares de dos hermanos fallecidos por alteraciones cardiovasculares, probablemente por síndrome de Marfán, y con una hija con diagnóstico de síndrome de Marfán. Cuadro clínico de 15 días de evolución con disnea progresiva de grandes a pequeños esfuerzos llegando hasta la ortopnea, edema de miembros inferiores y tos con expectoración blanquecina. A la exploración física de constitución longilíneo, doliocéfalo, tórax con *pectum excavatum*, dedos de manos y pies alargados y delgados; ingurgitación yugular grado IV, pulsos carotídeos intensos; área cardiaca con soplido diastólico en foco aórtico de intensidad IV/VI irradiado a foco mitral; pulmones con estertores subcrepitantes en las bases; abdomen con hepatomegalia;

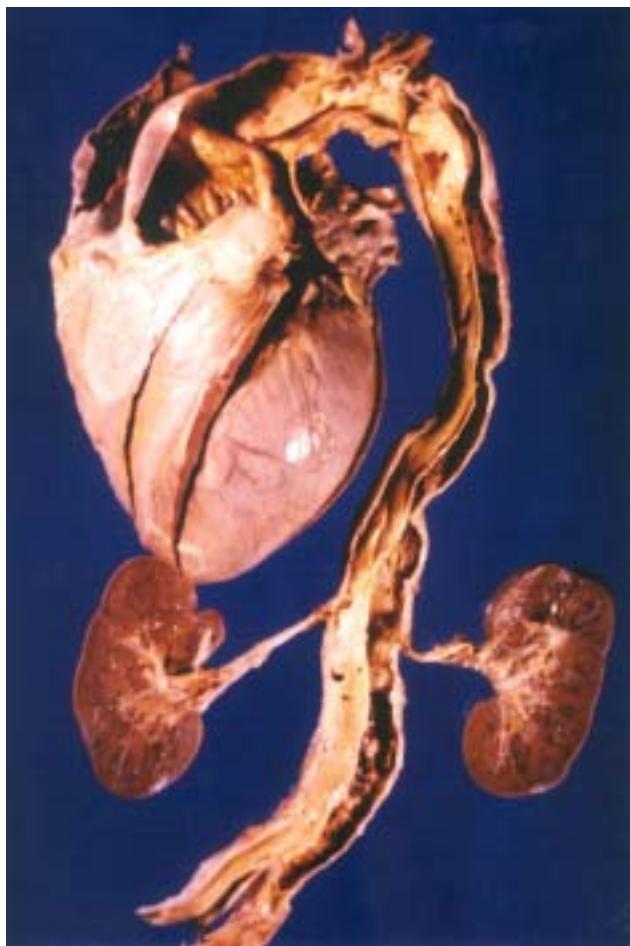


Figura 5. Caso 3. Aneurisma disecante de la aorta desde la raíz hasta la arteria ilíaca derecha.

extremidades con edema hasta tercio medio de las piernas. Los estudios de serie cardiaca, electrocardiograma y ecocardiograma determinaron cardiomegalia global, dilatación y disección de la aorta de tipo I, dilatación de la aorta abdominal e ilíacas comunes, insuficiencia aórtica grado III, dilatación importante del ventrículo izquierdo. Durante su internación se controló el cuadro de insuficiencia cardiaca y 16 días después de su ingreso sufrió muerte súbita durante el reposo.

Hallazgos macroscópicos: Aspecto externo con fenotipo marfanoide; corazón aumentado de peso y volumen; en la aorta dilatación aneurismática importante con hematoma disecante de su pared que se extiende desde la raíz, a lo largo del cayado aórtico, tronco braquiocefálico, aorta torácica, aorta abdominal, arteria renal izquierda y arteria ilíaca derecha (Figura 5), con aproximadamente 1,000 mL de sangre secuestrada en la disección; insuficiencia aórtica por dilatación del anillo valvular, dilatación importante de las cuatro cavidades con hipertrofia del ventrículo izquierdo, insuficiencia de la válvula mitral y tricúspide; congestión pasiva crónica en pulmones, hígado y bazo; no se observaron alteraciones de la columna vertebral; globo ocular derecho sin alteraciones.

Hallazgos microscópicos: En los tres casos se estudió la pared de la aorta, en todos presentaban fragmentación de las fibras elásticas de la túnica media que formaban espacios llenos de material amorfo (Figura 6).

DISCUSIÓN

El síndrome de Marfán es un desorden hereditario del tejido conectivo que se produce por defectos de la glucoproteína extracelular fibrilina, principal componente de las microfibrillas sobre las que se depositan las moléculas de tropoelastina para formar las fibras elásticas.⁴ Las fibras elásticas confieren a los tejidos capacidad de estirarse y retornar a su posición original; se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo, pero abundan en las paredes de los vasos de gran calibre, dermis, pulmón, ciertas estructuras del ojo, pabellón auricular, ligamentos y epiglótis;⁵ por lo tanto, los defectos en la fibrilina producen fibras elásticas anormales que repercuten en la función de estos órganos.

La fibrilina se codifica por dos genes distintos: El gen FBN-1 y el FBN-2 situados en los cromosomas 15q21 y 5q3, respectivamente. En el síndrome de Marfán se producen mutaciones del gen FBN-1.^{6,7} Se han descrito alrededor de 200 mutaciones en el

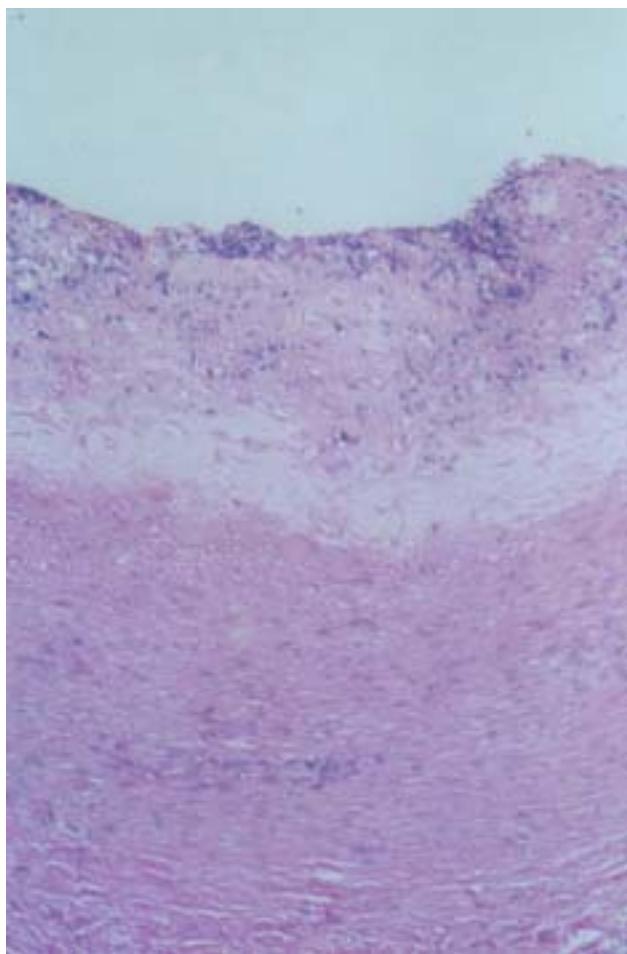


Figura 6. Microfotografía que muestra la degeneración quística de la media. Obsérvese la fragmentación de las fibras elásticas de la túnica media de la aorta que forma espacios llenos de material amorfo.

gen FBN-1, de las cuales 20% son mutaciones sin sentido, 10% alteran el sitio de corte y empalme y aproximadamente 70 mutaciones únicas son puntuales, sustituciones de sentido equivocado,⁸ lo cual se traduce en una variedad de fenotipos que van desde la ectopia lentis aislada (subluxación del cristalino), hábito marfanoide, aneurismas de la aorta ascendente, síndrome de Marfán clásico, hasta formas neonatales e incluso letales. Dependiendo de la mutación, se observa variación en la severidad del padecimiento; sin embargo, las formas neonatales están asociadas a mutaciones específicas en dos puntos calientes dentro del gen FBN-1, que comprenden mutaciones de sentido equivocado en los exones 24-27 y mutaciones que causen pérdida del exón 31 ó 32. Las formas letales casi siempre son heterocigotas

compuestos. De tal forma que algunos autores proponen el término de desórdenes microfibrilares a aquellos que afectan microfibrillas con fibrilina sin expresión clínica trascendente, y fibrilinopatías a entidades con anormalidades de la fibrilina 1 y 2 que se manifiestan como síndrome de Marfán, aracnodactilia contractual congénita y formas de aneurisma disecante de aorta ascendente.⁹

Hasta 85% de los casos son familiares con carácter autosómico dominante, el resto son formas esporádicas secundarias a mutaciones nuevas, ya que se han descrito formas neonatales de síndrome de Marfán sin historia familiar.^{10,11} También se han descrito casos de síndrome de Marfán que coexisten con otras entidades como la espondilitis anquilosante,¹² mesotelioma maligno¹³ y síndrome de Turner¹⁴ sin asociación entre éstos.

Las alteraciones esqueléticas que se manifiestan en el síndrome de Marfán confieren el fenotipo característico de este tipo de pacientes. Los sujetos son de estatura alta, principalmente debido a la gran longitud de las extremidades inferiores, dolicocefálos con eminencias frontales prominentes, tórax deformes con *pectum excavatum* o tórax en quilla, los dedos de las manos y pies son largos y delgados (aracnodactilia).³ Se han descrito varias anormalidades de la columna vertebral como cifosis, escoliosis, deslizamiento de los cuerpos vertebrales que afectan principalmente los segmentos lumbares, alteraciones que son fácilmente apreciables por estudios de imagen en los que se observa atenuación de pedículos y ensanchamiento de los espacios interpediculares debido a anormalidades del crecimiento o a la presencia de ectasia dural.¹⁵ La ectasia dural se produce por aumento del diámetro del saco dural, principalmente entre L3-S1, y es un marcador de síndrome de Marfán con una sensibilidad del 95% y especificidad del 98%,¹⁶⁻¹⁸ que se traduce clínicamente en la mayoría de los casos con dolor lumbar.¹⁹

Las alteraciones cardiovasculares son las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el síndrome de Marfán, la principal afección es la dilatación de la raíz y la porción ascendente de la aorta por el defecto estructural de su pared que se puede complicar con disección aneurismática y extenderse en sentido descendente a lo largo de la aorta torácica, abdominal, hasta las arterias ilíacas, finalmente puede ocurrir ruptura del aneurisma y causar la muerte.²⁰ Estas alteraciones pueden diagnosticarse en forma temprana por ecocardiografía; sin embargo, estos hallazgos no son exclusivos del síndrome de Marfán ya que pueden también presentarse por hi-

pertensión.²¹ Algunos estudios por ecocardiografía sugieren que hay una relación lineal entre el área de superficie corporal de un sujeto con síndrome de Marfán y el diámetro de la raíz de la aorta.²² En el corazón, la lesión más frecuente es el prolapsio de la válvula mitral que junto con la elongación de las cuerdas tendinosas provocan la insuficiencia mitral; menos común es la afección de la válvula tricúspide.

Pocos casos pueden ser asintomáticos o no tener manifestaciones cardiovasculares como se observó en un estudio por ecocardiograma en el que se encontró un 0.26% de incidencia de dilatación aórtica por síndrome de Marfán en atletas jóvenes asintomáticos de estatura alta.²³ En el ojo, la alteración más característica, aunque no siempre presente, es la subluxación bilateral del cristalino hacia arriba y afuera (ectopia lentis) que provoca defectos visuales, menos comúnmente se puede presentar queratcono bilateral.²⁴

Las lesiones renales son poco frecuentes y pueden deberse a cambios vasculares característicos del síndrome de Marfán en las arterias renales que se manifiestan como hipertensión renovascular,²⁵ o por incremento focal y segmentario de la matriz mesangial que se manifiesta con microhematuria y proteinuria.²⁶

Histológicamente, la lesión constante en los vasos de gran calibre es la degeneración quística de la túnica media debido a la fragmentación de las fibras elásticas que producen espacios llenos de material extracelular amorfo. En las válvulas cardíacas, sobre todo la mitral, se puede observar degeneración mixomatosa de la matriz.

De los casos que se presentan dos fueron hombres de 20 y 42 años, respectivamente, y una mujer de 31 años. Los tres presentaban el fenotipo marfanoido característico con extremidades alargadas con predominio de las inferiores, dolicocéfalos, tórax con *pectum excavatum* y aracnodactilia en los dedos de las manos y pies. En dos casos se conocían antecedentes familiares de síndrome de Marfán, en el otro se desconocía este dato. Los tres casos cursaron con manifestaciones clínicas cardiovasculares caracterizadas por disnea progresiva y edema de miembros inferiores. Al examen físico y por medios auxiliares de diagnóstico, como radiografías de serie cardíaca, electrocardiograma y ecocardiograma, se evidenció cardiomegalia importante en los tres casos; el caso 1 con crecimiento de las cuatro cavidades, los casos 2 y 3 con crecimiento de cavidades izquierdas; dilatación importante de la aorta desde su raíz e insuficiencia valvular en los tres casos, con di-

sección hasta la aorta abdominal en el caso 3. Dentro de los hallazgos macroscópicos se observó dilatación aneurismática de la aorta ascendente con hematoma disecante de la pared en los casos 1 y 3; el caso 1 presentó ruptura del aneurisma de 1 cm de eje mayor en la raíz de la aorta lo cual provocó hemopericardio y hemotórax bilateral (950 mL en total) y la disección se extendía desde la raíz de la aorta, cayado aórtico, tronco braquiocefálico, carótida primitiva izquierda, subclavia izquierda, aorta torácica y abdominal hasta el nacimiento de las arterias renales. En el caso 3, el hematoma disecante se extendía desde la raíz de la aorta, el cayado aórtico, tronco braquiocefálico, aorta torácica y abdominal, arteria renal izquierda hasta la arteria iliaca primitiva derecha; no presentó ruptura; sin embargo, a todo lo largo de la disección tenía aproximadamente 1,000 mL de sangre secuestrada, lo que provocaba disminución del calibre normal de la aorta; si bien la disección afectaba la arteria renal izquierda, no se manifestó clínicamente con hipertensión renovascular. El caso 2 presentaba dilatación supravalvular importante de la aorta sin disección ni ruptura. Los tres casos a consecuencia de la dilatación aórtica presentaron dilatación del anillo valvular con insuficiencia aórtica importante, lo cual condicionó (por mecanismo retrógrado) hipertrofia y dilatación del ventrículo izquierdo, insuficiencia mitral, dilatación de la aurícula izquierda, congestión pulmonar bilateral pasiva crónica, dilatación del ventrículo derecho, insuficiencia funcional de la válvula tricúspide, dilatación de la aurícula derecha y congestión pasiva crónica del hígado. Todo esto determinó el cuadro clínico de insuficiencia cardíaca que presentaron los tres casos; además, en el caso 2, se observó una zona de infarto pulmonar en el lóbulo inferior izquierdo secundario a un émbolo de la arteria pulmonar correspondiente que correlaciona con el hallazgo de trombos murales en la aurícula derecha. Sólo el caso 2 presentó escliosis de la columna dorsal; los otros dos casos no mostraron alteraciones macroscópicas aparentes de la columna vertebral, aunque ninguno contaba con estudios de imagen previos. En los casos 2 y 3 se extrajo el globo ocular derecho, de los cuales sólo el caso 2 presentó la característica subluxación del cristalino hacia el cuadrante temporal superior, esto debido a que los elementos de fijación del cristalino (zónula de Zinn) también contienen fibras elásticas. El estudio histopatológico de la aorta en los tres casos fue similar, con fragmentación de las fibras elásticas de la túnica media con la clásica degeneración quística.

Las principales causas de muerte en el síndrome de Marfán son la ruptura de aneurisma disecante y la insuficiencia cardiaca. De nuestros casos, dos fallecieron en forma súbita (casos 1 y 3), el caso 1 mientras subía escaleras para que se le realizara un estudio complementario y se atribuye a la ruptura del aneurisma disecante, el caso 3 durante el reposo atribuido al gran secuestro de sangre en el aneurisma disecante; el caso 2 falleció por insuficiencia cardiaca debida a las alteraciones cardiovasculares descritas e insuficiencia respiratoria por tromboembolia pulmonar con infarto.

Si bien el síndrome de Marfán es poco frecuente, es muy importante saber que sus complicaciones pueden ser mortales y presentarse en edades tempranas. Una minoría de los pacientes son asintomáticos e incluso en los casos de atletas puede ya haber dilatación aórtica.²³ A pesar de esto, se pueden identificar fácilmente estos hallazgos en forma temprana por estudios de ecocardiograma,²⁰ por lo que se recomienda realizar estos estudios en toda persona que tenga alguna de las características fenotípicas del síndrome de Marfán y, una vez identificados, hacer un seguimiento periódico para evitar las complicaciones mortales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pyeritz RE. Marfan's syndrome and other disorders of fibrillin. In: Rimoin DL et al. *Emery and Rimoin's Principles and practice of medical genetics*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1997; 1027.
2. Braverman AC. Exercise and the Marfan's syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: S387-S395.
3. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Trastornos genéticos. En: Robbins SL. *Patología estructural y funcional*. 6a ed. Méjico: McGraw-Hill-Interamericana 2000; 159.
4. Reinhardt DP. The structure and function of fibrillin. *Ciba Found Symp* 1995; 192: 128.
5. Padilla RA. Tejido conectivo. En: Padilla RA. *Atlas de histología, tu ayudante personal*. 2da ed. La Paz, Bolivia: Sagitario, 1999; 17.
6. McKusick VA. The defect in Marfan's syndrome. *Nature* 1991; 325: 279.
7. Robinson PN, Booms P. The molecular pathogenesis of the Marfan's syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2001; 11: 1698-1707.
8. Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN-1) in the Marfan's syndrome. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1799.
9. Furthmayr H, Francke U. Ascending aortic aneurysm with or without features of Marfan's syndrome and other fibrillinopathies: new insights. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 9: 191-205.
10. Ng DK, Chau KW, Black C, Thomas TM, Mak KL, Boxer M. Neonatal Marfan's syndrome: a case report. *J Pediatr Child Health* 1999; 35: 321-323.
11. Bresters D, Nikkels PG, Meijboom EJ, Hoornste TM, Pals G, Biemer FA. Clinical, pathological and molecular genetic findings in a case of neonatal Marfan syndrome. *Acta Pediatr* 1999; 88: 98-101.
12. Fietta P, Manganelli P. Coexistent Marfan's syndrome and ankylosing spondylitis: A case report. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 140-142.
13. Bisconti M, Bisetti A, Biddi P. Malignant mesothelioma in subjects with Marfan's syndrome and Ehlers-Danlos syndrome: Only an apparent association? *Respiration* 2000; 67: 223-228.
14. Thaurin RC, De Monleon JV, Nivelon CA, Huet F. Association of Marfan's syndrome and Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 1661-1663.
15. Sponseller PD, Ahn UN, Nallamshetty L, Rose PS, Kuszyk BS, Fishman EK. Osseous anatomy of the lumbosacral spine in Marfan's syndrome. *Spine* 2000; 25: 2797-2802.
16. Oosterhof T, Groenink M, Hulsmans FJ, Mulder BJ, Van der Wall EE et al. Quantitative assessment of dural ectasia as a marker for Marfan's syndrome. *Radiology* 2001; 220: 514-518.
17. Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshetty L, Rose PS et al. Dural ectasia in the Marfan's syndrome: MR and CT findings and criteria. *Genet Med* 2000; 2: 173-179.
18. Villeins GM, Van Torgerloo AJ, Verstraete KL, Kunnen MF, De Paepe AM. Widening of the spinal canal and dural ectasia in Marfan's syndrome: Assessment by CT. *Neuroradiology* 1999; 41: 850-854.
19. Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshetty L, Kuszyk BS, Zinreich SJ. *Spine* 2000; 25: 1562-1568.
20. Kornbluth M, Schnitther I, Eyangorina I, Gasner C, Liang DH. Clinical outcome in the Marfan's syndrome with ascending aortic dilatation followed annually by echocardiography. *Am J Cardiol* 1999; 84: 753-755.
21. Von Kodolitsch Y, Simic O, Nienaber CA. Aneurysms of the ascending aorta: diagnostic features and prognosis in patients with Marfan's syndrome versus hypertension. *Clin Cardiol* 1998; 21: 817-824.
22. Mulder BJ. Marfan's syndrome in children and adolescents: An adjusted nomogram for screening aortic root dilatation. *Heart* 1998; 79: 69-72.
23. Kinoshita N, Mimura J, Obayashi C, Katsukawa F, Onishi S, Yamazaki H. Aortic root dilatation among young competitive athletes: Echocardiographic screening of 1929 athletes between 15 and 34 years of age. *Am Heart J* 2000; 139: 723-728.
24. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001; 29: 345-351.
25. Baum MA, Harris HW, Burrows PE, Schodield DE, Somers MJ. Renovascular hypertension in Marfan's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 499-501.
26. Sbar GP, Venkatesh VS, Huang Z, Marquet E, Brunswick JW, Churg J. Renal disease in Marfan's syndrome. *Am J Nephrol* 1996; 16: 320-326.

Dirección para correspondencia:

Dr. Álvaro L. Padilla Rodríguez
Hospital General de México
Unidad de Patología
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06726 México D.F.
Tel. 55-78-46-08 / 56-39-46-32
E-mail: pralez@yahoo.com.mx