



Carrera de Medicina
Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)

**Manifestaciones oftalmológicas con
Síndrome de Marfan: revisión sistemática**
**Ophthalmological manifestations with
Marfan syndrome: systematic review**

Alumno:

Diniz Chagas, Raquel

Raquel.dinizchagas@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Virquez, Esteban

EstebanAdolfo.virquez@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana.

Manifestaciones oftalmológicas con Síndrome de Marfan: revisión sistemática

Ophthalmological manifestations with Marfan syndrome: systematic review

Autores: Diniz Chagas, R, Virguez, E

Resumen

Introducción: El Síndrome de Marfan es una enfermedad sistémica del tejido conectivo, caracterizase por afectar distintos órganos u sistemas tales como cardiovascular, esquelético, duramadre, ocular, piel, tegumentos y pulmón. Es un trastorno genético autosómico dominante que afecta las fibras elásticas. El síndrome se debe a mutaciones en el gen FBN1, (15q21), el cual codifica para la fibrilina-1, una proteína esencial del tejido conectivo. La incidencia ha sido descrita entre 1/3.000 y 1/20.000 habitantes. Las manifestaciones oftalmológicas más frecuentes son miopía (la característica ocular más común); ectopia lentis (visto en aproximadamente el 60% de individuos afectados); y un mayor riesgo de desprendimiento de retina, glaucoma y cataratas tempranas. **Material y métodos:** Revisión sistemática basada en la lectura de artículos científicos publicados a respecto del tema. **Resultados:** Las manifestaciones oftalmológicas de recurrencia en diagnóstico de SM fueron ectopia lentis, iridodonesis, córnea plana, aumento de longitud axial y miopía, en poblaciones de diversas edades y de ambos sexos, aunque la mayoría de casos individuales fueron hombres entre las edades de 15-17 años y de 43-44 años. Los métodos de detección precoz del síndrome refieren a estudios de antecedentes familiares y a alta talla acorde a la edad del paciente, detección que permite prevenir complicaciones asociadas a malestares cardiovasculares y enfermedad de Gilbert. La duración de vida de los pacientes sin complicaciones es de 75 años mientras que niños con complicaciones tienen pronóstico de vida de hasta 10 años y mujeres hasta 30 años. **Conclusión:** Es imperativo el estudio comparativo de poblaciones acorde a edad y género para profundizar en la emergencia de sintomatología, en alternativas preventivas de complicaciones no solo cardiovasculares sino oftalmológicas como el desprendimiento de retina y la indagación sobre las posibilidades de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras Clave: "Síndrome de Marfan"; "Genética"; "Anomalías oculares"; "Etiología"; "Oftalmopatías".

Abstract

Background: Marfan syndrome is a systemic disease of the connective tissue, characterized by affecting different organs or systems such as cardiovascular, skeletal, dura, ocular, skin, integuments and lung. It is an autosomal dominant genetic disorder that affects elastic fibers. The syndrome is due to mutations in the FBN1 gene, (15q21), which codes for fibrillin-1, an essential protein of connective tissue. The incidence has been described between 1 / 3,000 and 1 / 20,000 inhabitants. The most frequent ophthalmological manifestations are myopia (the most common ocular characteristic); ectopia lentis (seen in approximately 60% of affected individuals); and an increased risk of retinal detachment, glaucoma, and early cataracts. **Material and methods:** Systematic review based on the reading of scientific articles published on the subject **Results:** The ophthalmological manifestations of recurrence in diagnosis of MS were ectopia lentis, iridodonesis, flat cornea, increase in axial length and myopia, in populations of various ages and of both sexes, although the majority of individual cases were men between the ages of 15- 17 years old and 43-44 years old. The methods of early detection of the syndrome refer to family history studies and tall stature according to the patient's age, detection that allows to prevent complications associated with cardiovascular discomfort and Gilbert's disease. The lifespan of patients without complications is 75 years, while children with complications have a prognosis of up to 10 years and women up to 30 years. **Conclusion:** The comparative study of populations according to age and gender is imperative to delve into the emergence of symptoms, in preventive alternatives of not only cardiovascular but fotalmological complications such as retinal detachment and the investigation of the possibilities of improving the quality of life of patients.

Keywords: "Marfan syndrome"; "Genetics"; "Ocular abnormalities"; "Etiology"; "Ophthalmopathies".

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Marfan (SM) es una enfermedad sistémica del tejido conectivo, descrita por primera vez hace más de 100 años por el profesor parisino de pediatría Antoine Bernard Marfan, quien notó la asociación de dedos largos y otros cambios óseos en una niña de 5 (cinco). (1)

El síndrome se debe a mutaciones en el gen FBN1, (15q21), el cual codifica para la fibrilina-1, una proteína esencial del tejido conectivo. La incidencia de SM varía de aproximadamente 1/3000 a 1/20.000 individuos, aunque esta estimación depende del pleno reconocimiento de todos los individuos afectados y genéticamente predispuestos. Presenta una herencia autosómica dominante con penetrancia casi completa, y con expresión variable. Varios factores pueden contribuir a una subestimación de la prevalencia de la enfermedad, una vez que, hay una variabilidad clínica.

Las manifestaciones clínicas dependen de la edad (cuanto mayor la edad, mayor es el compromiso clínico) y la existencia de casos nuevos que son productos de las mutaciones. Ha sido descrito más de 500 mutaciones en este gen, casi todas únicas para un individuo o familia. Por eso debe tener en cuenta que este trastorno secreta esporádicamente un rasgo dominante en aproximadamente el 25% de los casos resultantes de nuevas mutaciones, el predominio está en la mutación del gen FBN1, que codifica la proteína de la matriz fibrilina-1.(1)

Entre los signos clínicos del SM, algunos son considerados signos mayores porque presentan mayor frecuencia y especificidad, son: subluxación del cristalino, dilatación de la aorta ascendente, disección de la aorta y ectasia dural. Muchas de estas manifestaciones son dependientes de la edad, como la dilatación aórtica; y otros son difíciles de investigar, como la ectasia dural(2). El SM presenta gran variabilidad interfamiliar y fenotípica, que hace el diagnóstico difícil(4).

Sakaïetal.(5) identificó la fibrilina-1 por primera vez como el componente principal de las microfibrillas de matriz extracelular, presentes en todos los tejidos con manifestaciones clínicas del Síndrome de Marfan. Hasta la fecha, los análisis extensos y detallados de mutaciones y del acoplamiento indican la ausencia de heterogenicidad del lugar geométrico para la presentación del fenotipo clásico de Marfan.(5)Fueran demostrado por ejemplo que las mutaciones en el axón 24 -32 están relacionadas en el Síndrome de Marfan Neonatal, ya las manifestaciones que son consideradas más leves como: combinaciones de anomalías oftálmicas y muscolo-esqueléticas sin dilatación aórtica, sugieren mutaciones que son el exón 1-10 o 59-65. (13)

Las alteraciones sistémicas del SM incluyen alteraciones oftalmológicas. En cuanto a los trastornos oftalmológicos por el síndrome se encuentran la afectación ocular bilateral, subluxación de cristalino en un 40 a 56% de los

casos, miopía en un 28% y desprendimiento de retina en un 0,78% (7); (8); (9). La subluxación del cristalino particularmente puede darse, de cualquier grado. La ectopia cristalina se mostró en aproximadamente el 60% de los pacientes.(7);(8) Todavía hay otras manifestaciones, tales como miopía temprana y severa, aplanamiento córneo, longitud axial creciente del globo, iris de la hipoplasia e hipoplasia del músculo ciliar, causando miosis disminuida. Los individuos afectados también pueden tener desprendimiento de retina y una predisposición a cataratas tempranas o glaucoma.(9)

En el ojo normal, las moléculas de fibrilina están dispuestas como perlas pegadas en colágeno (6). En el Síndrome de Marfan, la fibrilina anormal hace que las bandas de colágeno se deslicen, causando el alargamiento de la zonula.(7) Este alargamiento de la zonula provoca la retracción de la cápsula cristalina con alteración secundaria de la forma cristalina. La lente se vuelve más globosa debido a la falta de tensión zonular en la cápsula. Además, hay menos procesos ciliares, que presentan orientación irregular y signos de degeneración. En la cápsula del cristalino la fibrilina anormal, situada en la región ecuatorial, conduce a cambios en el desarrollo y funcionamiento del cristalino.(10); (11)

Existen tres formas de presentación de la enfermedad que están relacionadas con la edad, manifestaciones clínicas y pronóstico: Marfan neonatal, infantil y clásico. El Marfan clásico es la forma más frecuente en niños, adolescentes y adultos.(17)

Para el diagnóstico se necesita una evaluación clínica completa de múltiples órganos y sistemas. Por eso, es multidisciplinario, por lo general requiere un genetista, oftalmólogo y cardiólogo. El consenso sobre los criterios diagnósticos se definió durante el séptimo Congreso Internacional de Berlín en 1986. En 1996 Paepe revisó dichos criterios y estableció los criterios nosológicos de Ghent, que se basan en la historia familiar-genética y el compromiso de los diferentes órganos o sistemas afectados. (18). Debido a limitaciones un grupo internacional de expertos en el diagnóstico y manejo del SM convocado en Bruselas por la National Marfan Foundation (EEUU) realizó en 2010 una revisión de los criterios nosológicos de Ghent, que se basa ahora principalmente en un examen clínico multisistémico. (19)

Resulta importante remarcar que, ante el síndrome de Marfan, la detección precoz de trastornos oculares es de relevancia evidente, ya que el síndrome se manifiesta de manera multiorgánica, y la presencia de alteraciones oftalmológicas y la identificación de ciertas características físicas mediante examen puede ocurrir previo a síntomas en otros sistemas, favoreciendo una detección precoz, con manejo temprano y eficaz no solo de las alteraciones visuales sino como prevención de complicaciones posteriores. (20).

La presencia de alteraciones oftalmológicas juntamente con la identificación de ciertas características al examen físico, serían capaces de anteceder las manifestaciones de los otros sistemas que comprenden el diagnóstico de la Síndrome de Marfan. En este sentido, la realización de esta revisión sistemática se basa en la importancia de la detección precoz de alteraciones oftalmológicas que reside en la posibilidad de identificar con antelación en la práctica clínica, otras complicaciones del síndrome en cuestión. Además, puede dar lugar a la aplicación de tratamientos diferentes mejorando la calidad de vida del paciente.

En cuanto a la comunidad científica, esta revisión sistemática resulta relevante porque indaga, profundiza y amplía la información acerca de las manifestaciones oftalmológicas más frecuentes en portadores del SM.

Objetivos

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar, según la evidencia y la frecuencia de presentación las principales manifestaciones oftalmológicas en pacientes a portadores del SM, y determinar si el diagnóstico en forma precoz en dichos pacientes, ayudaría a prevenir otras posibles complicaciones, permitiendo mejoras en la duración y calidad de vida de las personas con el síndrome.

MATERIALES Y MÉTODOS

El método utilizado para realizar esta investigación fue una revisión sistemática de la literatura. Para Galvão y Pereira (14), la revisión sistemática permite una investigación centrada en un problema bien definido, con el objetivo de identificar, seleccionar, evaluar y sintetizar los resultados relevantes encontrados. Este estudio se propuso revisar sistemáticamente la literatura de los últimos diez años (2010 - 2021).

Para lograr este propósito, se realizó una búsqueda de artículos científicos utilizando los descriptores: Síndrome de Marfan, Genética, Anomalías Oculares y Alteraciones Oftalmológicas. Estos están disponibles en las bases de datos: Scielo (Scientific Electronic Library Online), PubMed y Google Scholar. Inicialmente, fue hecha la selección de artículos por sus títulos y resúmenes. Se recogieron los estudios que contenían las palabras clave: Síndrome de Marfan y alteraciones oftalmológicas. La selección de la base de datos se debió a que son fuentes seguras y más utilizadas para la investigación científica en el país. Fueron seleccionados un total de 16 artículos que estaban dentro de todos los criterios de inclusión. La revisión sistemática se realizó teniendo en cuenta estudios de cohortes tanto prospectivos como retrospectivos.

La realización de la revisión sistemática se llevó a cabo por un solo autor, por lo que las

discrepancias que emergieran en el proceso de revisión fueran resueltas mediante consenso.

Diseño del Estudio

Es una revisión sistemática de la bibliografía, retrospectiva, prospectiva y cualitativa.

Para seleccionar las obras utilizadas, se realizó la búsqueda de las palabras clave como técnica. Como aparecieron en la búsqueda electrónica, los artículos repetitivos se catalogaron una sola vez. Se eligieron los artículos y se aplicó el Método de Análisis de Contenido Temático (15) para categorizar los trabajos y dar sentido a la muestra recogida. Se agrupó por similitud de los principales temas tratados dentro del tema principal propuesto.

En este trabajo inicialmente se consideró el análisis del contenido de los títulos y/o frases de los artículos. Los resúmenes y citas presentes en el texto también se tuvieron en cuenta en el análisis. Como guías de la literatura, inicialmente se realizó una lectura inicial de los artículos, y posteriormente se realizó una lectura más cuidadosa, en la que se permitió una comprensión más precisa de la información. (16)

Población de estudio

En esta Revisión Sistemática se utilizó los artículos que analizaran pacientes portadores con Síndrome de Marfan que presentaban alteraciones oftalmológicas, de ambos los sexos, como también individuos con manifestaciones oftalmológicas no relacionadas con dicho síndrome.

Criterios de Inclusión

- Estudios con pacientes portadores de Síndrome de Marfan y presenten manifestaciones oftalmológicas;
- Estudios con pacientes de Síndrome de Marfan;
- Estudios en pacientes con manifestaciones oftalmológicas que no sean portadores de la Síndrome de Marfan;
- Estudios con pacientes portadores de Síndrome de Marfan de ambos sexos;
- Estudios controlados aleatorios, estudios clínicos, estudios de cohorte prospectivo y retrospectivo, y estudios observacionales que traten del Síndrome de Marfan.

Criterios de Exclusión

- Estudios con pacientes portadores de Síndrome de Marfan que traten de manifestaciones cardíacas, óseas o pulmonares;
- Estudios en pacientes con otras enfermedades;

- Estudios con pacientes portadores de Síndrome de Marfan que contengan sólo resumen o abstract;

RESULTADOS

Los resultados obtenidos presentaron un total de 131 artículos y estudios sobre la temática desde los 3 buscadores de datos mencionados. No obstante, fueron seleccionados de dicha cantidad, sólo 9 artículos que expresaron riqueza y significancia en el contenido sobre Síndrome de Marfan.

De las muestras definidas en los artículos elegidos, se pudo presentar datos sociodemográficos y especificidades en las demás variables analizadas, por lo que los resultados se organizaron según los objetivos planteados.

Características sociodemográficas de la muestra según revisión sistemática

El género de las muestras seleccionadas en los estudios que conformaron la revisión sistemática, sólo fue indicado en 6 de los 9 estudios, mientras que los 3 estudios restantes no refirieron a distinción de género.

Los 6 artículos que establecieron género de la muestra arrojaron los siguientes datos (Gráfico 1):

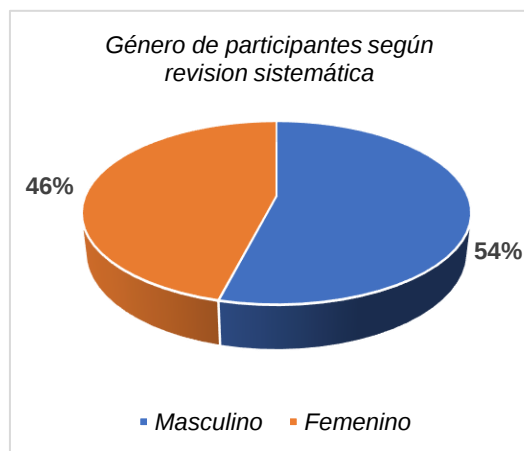


Gráfico 1. Características sociodemográficas de muestras según revisión sistemática

Los artículos que determinaron el género de los participantes (12), (20), (21), (22), (23), (24), refirieron tanto a muestras de varios participantes o bien a estudios de casos individuales. Por su parte, los artículos sin dicho dato, refirieron a metodologías con muestra de varios participantes (17), (25), (26).

En cuanto a la edad de las muestras estudiadas, se observó que sólo 6 artículos de 9 presentaron edades de la muestra o bien, la edad promedio de la misma (Gráfico 2):

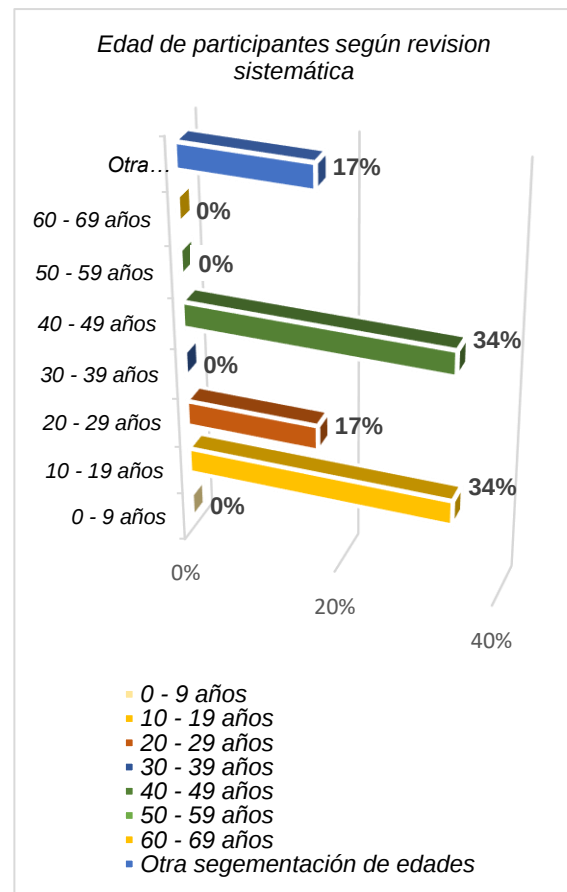


Gráfico 2. Edad de participantes según revisión sistemática

La mayoría de los artículos revisados con el dato edad, expresaron la edad de pacientes en estudios de caso (21), mientras que estudios con muestras de más participantes indicaron edad promedio (20), (24). Sólo 1 artículo expresó un rango de edades de mayor amplitud debido a que refirió a una revisión sistemática en sí misma (23).

Los pacientes con diagnóstico de SM estudiados como casos individuales se caracterizaron por ser masculinos entre 10 a 19 años (21) y masculinos entre 40 a 49 años (12), (22). En cuanto a las participantes femeninas, no se establecieron estudios individuales y las edades de las mujeres con el diagnóstico solo se reflejaron en la edad promedio de muestras de varios participantes (20), (24).

Principales manifestaciones oftalmológicas en pacientes con Síndrome de Marfan

Los resultados obtenidos sobre las principales manifestaciones oftalmológicas en pacientes con SM, se revisaron en el total de 9 artículos (Gráfico 3):

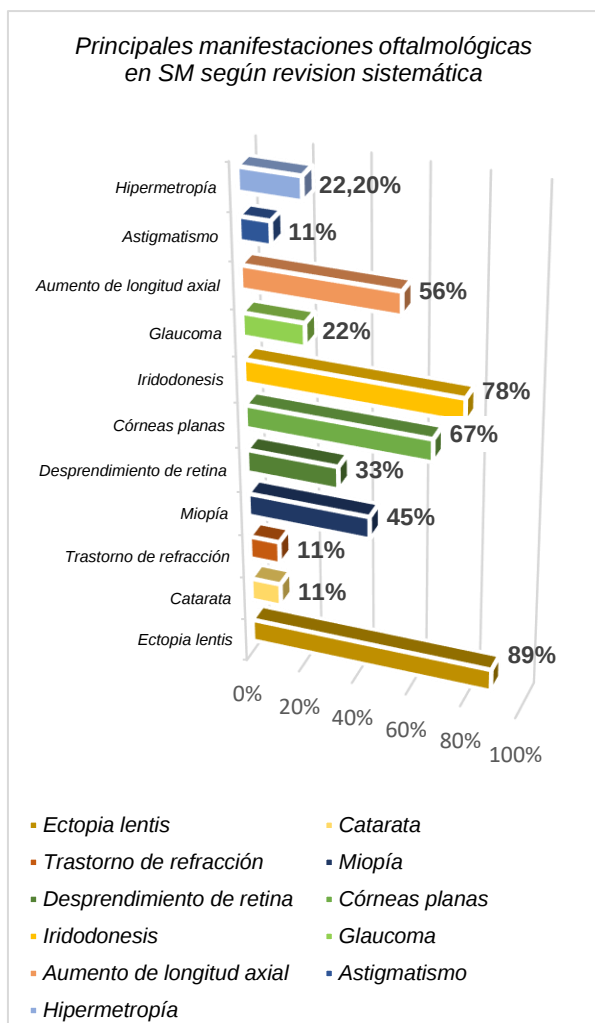


Gráfico 3. Principales manifestaciones oftalmológicas en SM según revisión sistemática

Las manifestaciones oftalmológicas se dispusieron en algunos artículos según criterios mayores y criterios menores, entre los que se destacó la ectopia lentis como criterio diagnóstico predominante (12), (17), (20), (21), (23), (24), (25), (26). Como manifestaciones menos frecuentes, se encontraron diagnósticos de cataratas (17), (23) y de astigmatismo (20).

Detección precoz y prevención de complicaciones

Del total de 9 artículos revisados, 8 destacaron la importancia de la detección precoz de SM y los métodos de detección (Gráfico 4):

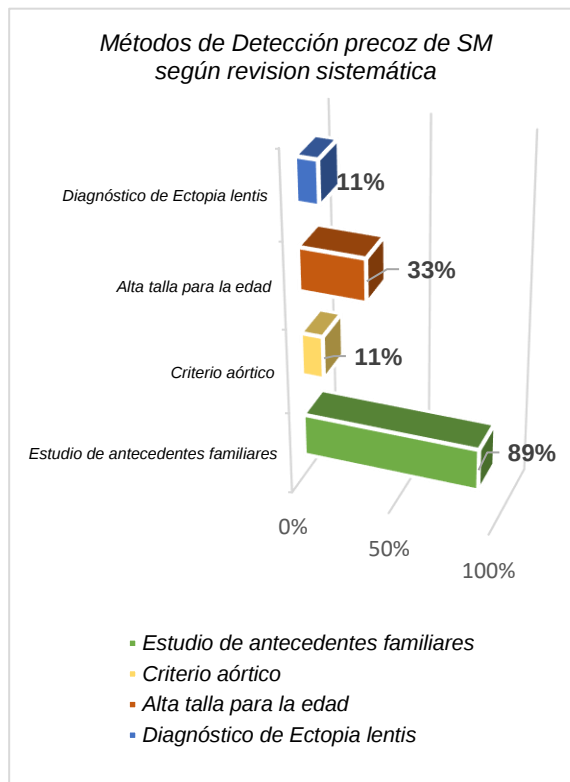


Gráfico 4. Métodos de Detección precoz de SM según artículos revisados

El gráfico 4 expuso que el método mas utilizado para la detección precoz de SM fue el estudio de antecedentes familiares que se realizó en algunos estudios mediante examen genético (17), (21), (22). Sin embargo, algunos diagnósticos que permitieron la detección precoz del Síndrome de Marfan, también supusieron prevención para complicaciones, como se observó en sólo 2 artículos del total seleccionado (Gráfico 5):

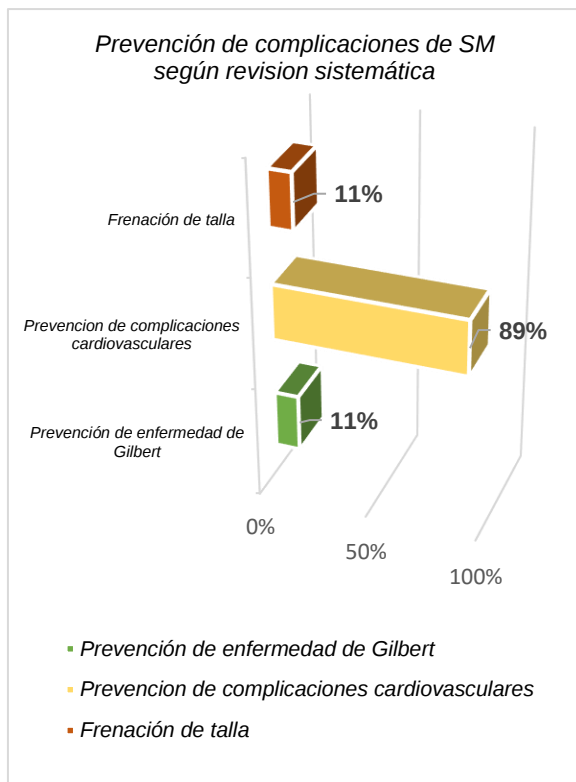


Gráfico 5. Prevención de complicaciones de SM según revisión sistemática

Las complicaciones cardiovasculares por diagnóstico de SM fueron las de mayor predominancia en los artículos revisados, como lo presentó el gráfico 5. Del total de 9 artículos, 8 establecieron como eje de investigación a los riesgos cardiovasculares en relación con el diagnóstico de SM (12), (17), (20), (21), (22), (23), (24), (25).

Duración y calidad de vida de pacientes con Síndrome de Marfan

Sobre la duración y calidad de vida de pacientes con SM, de los 9 artículos que conformaron la revisión, 2 establecieron datos al respecto (Gráfico 6):

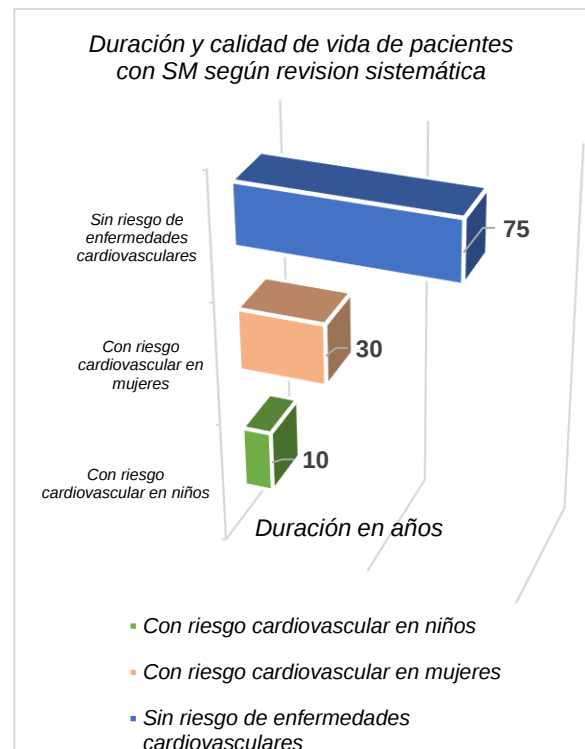


Gráfico 6. Duración y calidad de vida de pacientes con SM

El gráfico 6 demostró la duración en años de pacientes niños y mujeres con SM acorde a las complicaciones posibles de la enfermedad (17), mientras que la inexistencia de riesgos o complicaciones cardiovasculares develó una mayor duración vital de los pacientes (21).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos de la revisión sistemática realizada presentan las notorias dificultades para tratar la temática del Síndrome de Marfan y las manifestaciones oculares u oftalmológicas asociadas.

Si bien el diagnóstico de malestares oculares es uno de los principales síntomas en el Síndrome de Marfan, los artículos denotan que el eje de investigación general refiere a las complicaciones o diagnósticos cardiovasculares ya que estos refieren un riesgo evidente en la duración de vida del paciente.

Sin embargo, cabe destacar que los malestares oftalmológicos son recurrentes y perturban la calidad de vida de los pacientes diagnosticados con SM.

Desde lo revisado se muestra que la población a la que afecta la enfermedad es variada, tanto en género como en edades (12), (20), (21), (22), (23), (24), lo cual concuerda con hallazgos previos (17).

No obstante, la población masculina en cualquier edad parece encontrarse más afectada por el síndrome, puesto que de existir antecedentes familiares, hay un 50% de contraer

la enfermedad si el paciente es masculino (17). Ello también supone un cuidado mayor en casos de mujeres embarazadas si se encuentran gestando un bebé varón y poseen antecedentes del síndrome en su familia.

Igualmente, las mujeres se ven afectadas por SM pero no se ha especificado con precisión que su participación en las investigaciones sea tan recurrente como los casos de hombres diagnosticados.

Ahora bien, más allá de las características sociodemográficas, el SM presenta manifestaciones oftalmológicas que requieren de indagación. En este aspecto, se encuentran diferencias con los resultados de otros hallazgos, puesto que, la ectopia lentis acorde a la revisión es de importante frecuencia en los pacientes (12), (20), (21), (22), (23), (24), pero es de mediana ocurrencia en antecedentes investigativos (7), (8).

Aún así, la diferencia mas notoria implica la ausencia de córnea plana, aumento de longitud axial, e hipoplasia como diagnósticos en los pacientes de las investigaciones de contraste, pero sí se encuentran mencionadas como criterios menores en todos los artículos de revisión (12), (20), (21), (22), (23), (24).

Una concordancia entre los hallazgos previos y la revisión fue la posibilidad de aparición de glaucoma, aunque en todos los estudios dicha posibilidad se expresó en bajo porcentaje (9), (17), (23), de manera semejante sucede con el diagnostico de desprendimiento de retina (7), (8), (9), (17), (23), (26).

El SM presenta sintomatología diversa y ello genera una detección precoz de difícil acceso, aunque existen estudios factibles de acercar el diagnostico para un pronto tratamiento del síndrome.

Tanto investigaciones de larga data como las más actuales, sugieren como principal elemento de detección precoz, el examen de antecedente familiar, lo cual permite detectar posibles indicios o criterios de SM en la población de niños, y evitar complicaciones (20).

Pero, aun con la posible información sobre el aspecto hereditario del SM; se devela que muchos adultos no han sido diagnosticados con SM sino al padecer complicaciones cardiovasculares (12), (22).

A su vez, en dichas consultas, una herramienta de detección (precoz si se trata de casos en niños), refiere a la alta talla acorde a la edad (12), (17), (21). La frenación de talla para casos infantiles es una alternativa de prevención de complicaciones asociadas a dolores musculares, que afectan negativamente en la calidad de vida de estos pacientes (17).

Por su parte, la duración y calidad de vida de los pacientes con SM no es precisa, pero al tratarse de una enfermedad con múltiples riesgos, siendo los cardiovasculares los mas letales, de no existir una complicación del síndrome, se espera una prolongada vida (21), aunque se aconsejan cuidados físicos para evitar los malestares permanentes musculares, por ejemplo (12), (20), (21), (22), (23), (24).

La revisión sistemática permite develar que las limitaciones en torno a la temática son claras, el aspecto oftalmológico si bien es estudiado, no se profundizan estas sintomatologías sino en solo en su arista de criterios diagnósticos de SM. A su vez, se dificulta caracterizar a la población ya que muchos artículos carecen de datos al ser compilaciones o revisiones sistemáticas en si mismas. En este sentido, la población de mujeres y la población de niños no fue concretamente destacada en los estudios seleccionados y ello, da lugar a resultados que se orientan casi unívocamente a la población masculina.

En cuanto a las innovaciones relacionadas al SM y a malestares oftalmológicos asociados, se considera que se profundiza en la multiplicidad de diagnósticos, que en antecedentes previos no se habían considerado lo suficiente. También se denota la intención de estudiar el síndrome en asociación a otras enfermedades como la de Gilbert, lo cual favorece a tratamientos de precisión adecuada para el paciente.

Es necesario igualmente, realizar comparaciones centradas en las características sociodemográficas en futuras investigaciones, profundizar en la calidad de vida acorde a tratamientos o intervenciones en pacientes con SM, y fomentar estudios preventivos de las complicaciones del síndrome, ya que ninguno de estos aspectos demuestra suficiencia en la información.

Se concluye que el Síndrome de Marfan es de difícil detección precoz, aunque se puede sostener un criterio certero ante la presencia de ectopia lentis. De esta manera, los malestares oftalmológicos podrían ser síntomas de fácil acceso al examen y por ende, herramientas de detección eficaces y de mayor rapidez que otros signos o síntomas que puedan presentar los pacientes, como manifestaciones cardiovasculares o malestares esqueléticos, de desarrollo o aparición más prolongada.

CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora no posee conflicto de interés, por lo que esta revisión sistemática se ha realizado de forma transparente.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Oliva N P, Moreno A R, Toledo G M, Montecinos O A, Molina P J. Síndrome de Marfán. Rev Médica Chile. novembro de 2016;134(11):1455-64.
- (2) SÍNDROME DE MARFAN – SBOP – Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica [Internet]. [citado 19 de agosto de 2021]. Disponible em: <https://sbop.com.br/sindrome-de-marfan/>

- (3) Aalberts JJ, Schuurman AG, Pals G, Hamel BJ, Bosman G, Hilhorst-Hofstee Y, et al. Recurrent and founder mutations in the Netherlands: Extensive clinical variability in Marfan syndrome patients with a single novel recurrent fibrillin-1 missense mutation. *Neth Heart J*. 2012 Feb;18(2):85-9.
- (4) Giese EA, O'Connor FG, Brennan FH, Depenbrock PJ, Oriscello RG. The athletic preparticipation evaluation: cardiovascular assessment. *Am Fam Physician*. 2017 Apr 1;75(7):1008-14.
- (5) Ha HI, Seo JB, Lee SH, Kang JW, Goo HW, Lim TH, Shin MJ. Imaging of Marfan syndrome: multisystemic manifestations. *Radiographics*. 2017 Jul-Aug;27(4):989-1004.
- (6) Fazio MJ, Mattei MG, Passage E, Chu ML, Black D, Solomon E, et al. Human Elastin Gene: New Evidence for Localization to the Long Arm of Chromosome 7. *Am. J. Hum. Genet*. 48:696-703, 1991.
- (7) Vanita V, Singh JR, Singh D, Varon R, Robinson PN, Sperling K. A recurrent FBN1 mutation in an autosomal dominant ectopia lentis family of Indian origin. *Mol Vis*. 2017 Oct 25;13:2035-40.
- (8) Challa P, Hauser MA, Luna CC, Freedman SF, Pericak-Vance M, Yang J, et al. Juvenile bilateral lens dislocation and glaucoma associated with a novel mutation in the fibrillin 1 gene. *Mol Vis*. 2016 Aug 28;12:1009-15.
- (9) Whiteman P, Handford PA. Defective secretion of recombinant fragments of fibrillin-1: implications of protein misfolding for the pathogenesis of Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet*. 2013 Apr 1;12(7):727-37.
- (10) Nijbroek G, Sood S, McIntosh I, Francomano CA, Bull E, Pereira L, et al. Fifteen novel FBN1 mutations causing Marfan syndrome detected by heteroduplex analysis of genomic amplicons. *Am J Hum Genet*. 2015 Jul;57(1):8-21.
- (11) Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet*. 2007 Sep;81(3):454-66. Epub 2007 Jul 25.
- (12) Martinez G, Rodriguez G. Síndrome de marfan en edad adulta: a propósito de un caso. *CorSalud* 2014 Oct-Dic;6(4):341-345.
- (13) Zuria, F.J.V.; Gutiérrez, M.; J.V.; J.V.; Castillo, M.M.; Doménecha, I.E.; Uriarte, R.O.; Ribesa, M.G. Síndrome de Marfan. Marfan's syndrome. Elsevier España. 2008. doi:10.1016/j.aprim.2008.07.015
- (14) GALVÃO, T. F.; PEREIRA M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 2014.
- (15) BARDIN, Laurence. Análise de conteúdo. Lisboa: Edições 70, 2002.
- (16) OLIVEIRA, G. F.; BATISTA, H. M. T.; RUFATO, D. O.; MARANHÃO, T. L. G.; BRAGA, I. B.; GUEDES, J.B. Psicologia do trânsito: uma revisão sistemática. *Caderno de Cultura e Ciência*, v.13, n.2, Mar, Universidade Regional do Cariri – URCA, Crato, 2015.
- (17) Oliva, P.N; Moreno, R. A; Toledo, M.I; Montecinos, A.G. O; Molina, J. P. Síndrome de Marfan. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 1455-1464.
- (18) Alvarez, P. F. S; Llanos, Q.F.P. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y PRESENTACIÓN DE UN CASO: SÍNDROME DE MARFÁN. *Rev. Fac. Cienc. Méd. Univ. Cuenca*. Mayo de 2016. 34 (1): 65-75.
- (19) Ayán, M.P.S. ESTUDIO SOBRE LA PRESENCIA DE ECTASIA DURAL Y DOLOR LUMBAR EN PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFAN. Tesis doctoral. Madrid. 2014.
- (20) Mario Osorio Chacón, Alfonso Tribín Gómez, María Paula Hernández Rodríguez, Juan José Vanegas Acevedo, Liliana Vidales Correa, Manifestaciones oculares del Síndrome de Marfan. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. Vol. 15 No.2 2006.
- (21) Geroy Moya, E., Hernández, María Quiñones, Hernández. Anaelys Acosta. Síndrome de Marfan: a propósito de dos casos. *Rev. Finlay [Internet]*. 2020, Mar; 10(1): 62-72. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342020000100062&lng=es. Epub 30-Mar-2020.
- (22) Montoya-Jaramillo M, Cortina A, Porto-Corbacho D, Leal-Martinez V. Síndrome de Marfan. *Revista Cubana de Reumatología [Internet]*. 2020; 22 (3) Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/769>
- (23) Figueroa-Magaña, B., Salcedo-Villanueva, G., Villanueva-Mendoza, M. Alteraciones oculares en síndrome de Marfan: Revisión de 130 casos. *Alteraciones oculares en síndrome de Marfan: Rev Mex Oftalmol*; Julio-Agosto 2009, 83(4), 201-205. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2009/rmo094c.pdf>
- (24) Garza-Leon, M. Características anatómicas, biomecánicas y aberrométricas de la córnea de pacientes con síndrome de Marfan, *Revista Mexicana de Oftalmología*, Volume 89, Issue 2, 2015, Pages 90-94, ISSN 0187-4519. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.mexoft.2014.11.002>.
- (25) Chiriboga BF, I., Sandoya Onofre LA. Síndrome de Marfan y sus consecuencias en el ser humano. *RECIAMUC [Internet]*. 11feb.2021, 5(1):156-69. Recuperado de: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/605>
- (26) Sallum, Juliana Maria Ferraz, Chen, Jane e Perez, Ana Beatriz Alvarez Anomalias oculares e características genéticas na síndrome de Marfan. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia [online]*. 2002, v. 65, n. 6, pp. 623-628. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27492002000600005>. Epub 04 Feb 2003. ISSN 1678-2925. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492002000600005>.