



Región de Murcia
Consejería de Salud

Dirección General de Planificación,
Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano

SIER



SISTEMA DE INFORMACIÓN
SOBRE ENFERMEDADES RARAS
DE LA REGIÓN DE MURCIA

IER - 2003

**Informe breve sobre
Enfermedades Raras**

**Síndrome de
Marfan**

Diciembre 2020

Puede acceder a información relacionada en www.murciasalud.es/sier.
Si desea suscribirse a otros documentos de la serie, solicítelo por
correo electrónico a sier@listas.cam.es.



Síndrome de Marfan. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 2003.

FUENTES DE INFORMACION:

Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.
Registro Regional del CMBD. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Murcia.
Bases de datos de discapacidad y dependencia. Instituto Murciano de Acción Social (IMAS).
Registro de derivación de pacientes a otras Comunidades Autónomas. Servicio Murciano de Salud.
Unidad de Cardiopatías Familiares. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca Virgen Arrixaca. Murcia.

INFORMACIÓN GENETICA:

María J Ballesta Martínez*
Vanesa López González*
M. José Sánchez Soler*

Lidya Rodríguez Peña*
Ana T. Serrano Antón*
Encarna Guillén Navarro*

ELABORACION DEL DOCUMENTO:

Juana María Cayuela Fuentes+
Fernando Cano Candela+
Luis A. Maceda Roldán+
María Pilar Mira Escolano+

Antonia Sánchez Escámez+
Antonio Serrano Pinto+
Pilar Ciller Montoya+
Joaquín A. Palomar Rodríguez+

* Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. HCU Virgen Arrixaca
+ Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Consejería de Salud

EDITA:

SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud. Región de Murcia.
sier@listas.carm.es

CITA RECOMENDADA:

Síndrome de Marfan. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 2003. Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). Murcia: Consejería de Salud; 2020.

AGRADECIMIENTOS:

A los profesionales que han aportado, directamente o a través de las diferentes fuentes de información, los datos necesarios para la elaboración de este documento técnico. A María J. Ballesta Martínez y Encarna Guillén Navarro de la Sección de Genética Médica del Servicio de Pediatría, así como a J. Ramón Gimeno Llanes de la Unidad Cardiopatías Familiares del Servicio de Cardiología, todos ellos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, por su ayuda y los comentarios aportados durante la revisión de este documento

© Se permite la reproducción parcial o total, siempre que se indique la fuente.

Antes de imprimir este documento, piense si es necesario. Puede imprimirse en blanco y negro.



Resumen

Introducción: El Síndrome de Marfan (SMF) (ORPHA: 558, OMIM: 154700) es una enfermedad rara del tejido conectivo de causa genética, con una prevalencia estimada de 1 por cada 5.000-10.000 nacidos vivos. Esta enfermedad está provocada por variantes patogénicas (mutaciones) en heterocigosis en el gen *FBN1* (15q21), que codifica la fibrilina-1. El patrón de herencia es autosómico dominante, identificando antecedentes familiares positivos en el 75-80% de casos y mutaciones *de novo* (espontáneas) en el 20% restante. Los pacientes se caracterizan por presentar afectación oftalmológica cardiovascular y musculoesquelética dentro de un espectro clínico variable. El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia del SMF en la Región de Murcia (RM) y conocer sus principales características demográficas, clínicas, genéticas y grado de discapacidad y dependencia.

Métodos: Se realiza un estudio descriptivo a partir de los datos del Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm). La población de estudio comprende las personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de SMF (código 759.82 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica o código CIE10-ES Q87.4 [0-3]), y cuya fecha de detección de la enfermedad sea igual o anterior al 31 de diciembre del 2018. Se excluyen del estudio aquellos que a esta fecha hubiesen fallecido y no residieran en la RM. Se revisa la historia clínica electrónica de los pacientes para la confirmación del diagnóstico y completar la información de las variables de interés.

Resultados: El número de personas registradas en el SIERrm con un diagnóstico confirmado de SMF es de 54 (tasa de prevalencia de 3,6 casos por 100.000 habitantes), de los cuales el 59,3% son hombres. La edad media de los pacientes es de 32,3 años y en el momento de la detección de la enfermedad de 22,8 años. El 61,1% de los casos estaban caracterizados genéticamente con variaciones patogénicas en el gen *FBN1*. Las manifestaciones clínicas más comunes fueron las cardiovasculares (66,7% de los casos), seguidas de las musculo-esqueléticas (61,1%) y oftalmológicas (50,0%). Otras menos frecuentes fueron las manifestaciones pulmonares y del sistema nervioso (7,4% y 1,9% respectivamente). Por último, del total de casos analizados, el 44,4% tienen reconocimiento oficial de discapacidad y el 11,1% de dependencia.



Contenido

1. Introducción	1
2. Metodología	2
3. Resultados	3
3.1. Prevalencia. Análisis por sexo y edad.....	3
3.2. Antecedentes familiares e información genética.	5
3.3. Manifestaciones clínicas.....	5
3.4. Grado de discapacidad y dependencia reconocida.....	7
3.5. Fuentes de información.	8
4. Discusión.....	10
5. Bibliografía.....	12

Abreviaturas

CIE9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica

CIE10-ES: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión, Modificación Clínica. Edición Española. 2ª edición

CREM; Centro Regional de Estadística de Murcia

DE; Desviación Estándar

ER: Enfermedad/es Rara/s

SMF: Síndrome de Marfan

RM: Región de Murcia

SIERrm: Sistema de Información sobre Enfermedades Raras de la Región de Murcia



1. Introducción

El síndrome de Marfan (SMF) (ORPHA: 558, OMIM: #154700)^{1,2} es una enfermedad genética rara que afecta a las fibras elásticas del tejido conectivo, manifestándose en aquellos órganos o sistemas que presentan mayor concentración, tales como el sistema cardiovascular, oftalmológico, musculoesquelético, pulmonar, tegumento, piel y duramadre. La prevalencia estimada es de 1 por cada 5.000-10.000 nacidos vivos, sin diferencias por sexo, raza o grupo étnico^{3,4}.

Esta enfermedad está provocada por variantes patogénicas (mutaciones) en heterocigosis en el gen FBN1 (15q21), que codifica la fibrilina-1, glicoproteína extracelular fundamental para la formación de las microfibrillas que forman las fibras elásticas del tejido conectivo⁵. En el 75-80% de los casos existen antecedentes familiares y en el 20% son mutaciones de novo^{6, 7}. Se han descrito más de 500 mutaciones en este gen, casi todas únicas para un individuo o familia afectada. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante con alta penetrancia, pero con expresión variable, de tal forma que los afectados manifiestan sintomatología de la enfermedad, aunque con expresividad clínica variable inter e intrafamiliar⁸.

Clínicamente, dicha heterogeneidad fenotípica se manifiesta desde pacientes con sintomatología leve o hábito marfanoide aislado, hasta formas clínicas más graves con afectación de múltiples sistemas y órganos. Existen tres formas de presentación relacionadas estrechamente con la edad: Marfan neonatal (menos frecuente y más grave), Marfan infantil y Marfan clásico (que es la forma más frecuente y se presenta en niños, jóvenes y adultos)^{10,11}. Entre las manifestaciones más frecuentes se encuentran la dilatación de la raíz aórtica y ectopia lentis (subluxación del cristalino).

El diagnóstico de SMF se realiza en base a una serie de criterios clínicos, de historia familiar y genéticos denominados nosología de Ghent (1996)³, que fue actualizada en el 2010 (Nosología de Ghent Revisada)^{7,9,10} por un grupo de expertos internacionales convocados por la National Marfan Foundation (USA) con el fin de superar algunas limitaciones, para lo que se basaron sobre todo en un examen clínico multisistémico.

El pronóstico de la enfermedad está determinado por la gravedad de la afectación cardiovascular^{12,13}, siendo las principales causas de muerte, la rotura o disección aórtica y la insuficiencia cardíaca por insuficiencia mitral o aórtica. Gracias al diagnóstico precoz, al seguimiento multidisciplinar, al tratamiento farmacológico y quirúrgico, se ha conseguido aumentar considerablemente la esperanza de vida de las personas afectadas, pasando de una media de edad al fallecimiento de 45 años en 1972 a los 70 años actualmente^{1,14}.

Este informe tiene como objetivo conocer la prevalencia y principales características demográficas, genéticas y clínicas de aquellas personas diagnosticadas de SMF en la RM, así como la discapacidad y dependencia reconocida a partir de la información del Sistema de Información de enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm).



2. Metodología

Fecha de estudio / fecha de prevalencia: 31/12/2018

Población de estudio: Personas registradas en el SIERm con un diagnóstico confirmado de SMF (código 759.82 de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica – CIE9MC- o 10ª revisión en Español- CIE10-ES- código Q87.4[0-3], ORPHA: 558, OMIM: #154700, SNOMED 19346006), y cuya fecha de detección de la enfermedad sea igual o anterior al 31 de diciembre del 2018.

Criterios de exclusión: Personas fallecidas o no residentes en la RM en la fecha de estudio.

Funcionamiento del SIERm: Entre sus objetivos figura la estimación del volumen de personas con alguna de estas enfermedades, su distribución espacio-temporal, así como conocer el impacto que tienen en su calidad de vida.

Para la detección de casos sospechosos, el SIERm cuenta con cerca de 50 fuentes de información y un listado de códigos de la CIE9-MC (hasta el año 2016) y su equivalencia de códigos CIE10-ES (a partir del 1 de enero de 2016) para la detección inicial de casos sospechosos. Las fuentes que aportan información específicamente para este análisis se recogen en el apartado de resultados.

Tras la incorporación de los casos sospechosos, éstos se someten a un proceso de validación y recodificación a partir de la revisión de la historia clínica electrónica del paciente, en el que la ER puede ser descartada o confirmada. Para este informe, la revisión de la historia clínica permitió tanto la confirmación del diagnóstico como completar las variables de análisis.

Variables de análisis: Sexo, edad (a la detección de la enfermedad y a 31 de diciembre de 2018), país de nacimiento, antecedentes familiares con diagnóstico de SMF, genética (gen en el que se detecta la mutación), manifestaciones clínicas hasta la fecha de prevalencia según los criterios diagnósticos de la nosología Ghente revisada³, fuentes de información y porcentaje y grado de discapacidad y dependencia reconocida a la fecha de estudio.

Discapacidad y dependencia: Consideramos discapacidad reconocida cuando la valoración efectuada alcanza un resultado igual o superior al 33%^{15,16}, diferenciando entre grado 3 (del 33% al 64%), grado 4 (entre el 65% y el 74%) y grado 5 (\geq al 75%). Para la dependencia, se considera reconocida dicha situación cuando el resultado de la valoración es de grado 1 (dependencia moderada), grado 2 (dependencia severa), o grado 3 (gran dependencia)¹⁷.

Análisis estadístico: Las diferencias de promedios de variables numéricas continuas se evalúan con la prueba t-Student, considerándose significativa una $p < 0.05$. Para el cálculo de las tasas de prevalencia por 100.000 se ha utilizado la población a 1 de enero de 2019 del Padrón Municipal de Habitantes, publicado por el Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM)¹⁸. Para los análisis se emplea el paquete estadístico SPSS versión 25.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU.).

3. Resultados

3.1. Prevalencia. Análisis por sexo y edad.

A 31 de diciembre del 2018, el número de personas vivas y residentes en la RM registradas en SIERrm con un diagnóstico confirmado de SMF es de 54, con una tasa de prevalencia de 3,6 casos por 100.000 habitantes. De ellos, el 59,3% son hombres y el 90,7% de nacionalidad española (tabla 1). Se han excluido de este análisis las personas fallecidas con anterioridad a la fecha de estudio (n=10), no residentes en la Región (n=6), así como los casos que se encuentran pendientes de confirmación (n=6), aunque estos últimos sí figuraban en la última publicación de prevalencia de ER de la RM¹⁹.

Tabla 1. Características de las personas con diagnóstico de Síndrome de Marfan a fecha del 31 de diciembre del 2018. Región de Murcia.

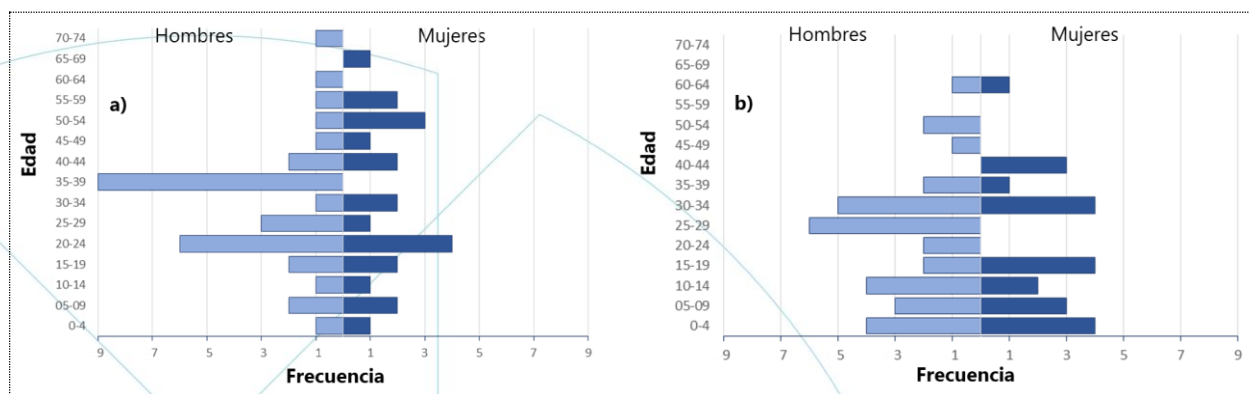
	Mujeres	Hombres	Total
Nº de casos	22	32	54
Tasa por 100.000 hab.	2,9	4,3	3,6
Españoles (%)	90,9	90,6	90,7
Edad (años) a 31/12/2018			
Media ± DE	32,9 ± 18,8	31,9 ± 15,8	32,3 ± 16,9
Mediana (25-75)	28,4 (17,3-52,01)	34,3 (20,4-38,8)	31,9(20,1-42,8)
Edad (años) a la detección			
Media ± DE	21,1 ± 16,7	23,9 ± 15,9	22,8 ± 16,1
Mediana (25-75)	16,5 (5,0-34,5)	25,0 (11,0-32,8)	21,5 (09,0-33,3)

DE = Desviación estándar; 25-75=Percentil 25-75.
Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

La media de edad de los afectados es de 32,3 años, 31,9 en hombres y 32,9 años en mujeres, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos (p=0,14). Los adultos (mayor de 17 años) constituyen el 81,5% del total de los casos (tabla 1 y figura 2a).

La edad media en el momento de la detección de la enfermedad fue de 22,8 años (tabla 1), 23,9 años en hombres y 21,1 en mujeres, sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,26). En el 44,4% de los casos (n=24), la enfermedad fue detectada antes de los 18 años de edad (tabla 1 y figura 2b).

Figura 1. Distribución de personas con diagnóstico de Síndrome de Marfan en la Región de Murcia según sexo y edad a 31/12/2018 (a) y en el momento de detección de la enfermedad (b). Región de Murcia, 2018



Fuente: SIERmSIErm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

La tabla 2 muestra la distribución según el área de salud de residencia. El mayor número de casos se registra en la Vega Media, Altiplano y Cartagena. En cuanto a las tasas de prevalencia, son las Áreas de Altiplano, Lorca y Vega Media las que presentan valores superiores a la media. No obstante, cabe tener precaución con la interpretación de los datos dado el pequeño número de casos.

Tabla 2. Distribución de las personas con diagnóstico de Síndrome de Marfan por áreas de salud de residencia. Región de Murcia, 2018.

Área de Salud	Número de casos	Tasa de prevalencia*
Área I Murcia Oeste	2	0,8
Área II Cartagena	10	3,5
Área III Lorca	8	4,5
Área IV Noroeste	1	1,4
Área V Altiplano	12	20,0
Área VI Vega Media del Segura	12	4,5
Área VII Murcia Este	7	3,5
Área VIII Mar Menor	1	0,9
Área IX Vega Alta del Segura	1	1,8
Total, Región	54	3,6

Casos/100.000 habitantes

Fuente: SIERm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

3.2. Antecedentes familiares e información genética.

En 28 personas (51,9% de las estudiadas) existe constancia en la historia clínica de un progenitor con diagnóstico de SMF, siendo el padre el trasmisor de la enfermedad en el 75% de los casos. En el 5,6% de los pacientes se constató la existencia de una mutación *de novo*. (Ver tabla 3)

Tabla 3. Historia familiar. Análisis por sexo. Región de Murcia, 2018.

Historia familiar	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
Madre	2 (3,7)	5 (9,3)	7 (13,0)
Padre	7 (13,0)	14 (25,9)	21 (38,9)
Mutación <i>de novo</i>	2 (3,7)	1 (1,9)	3 (5,6)
Desconocido y otros	11 (20,4)	12 (22,2)	23 (42,6)
total	22 (40,7)	32 (59,3)	54 (100)

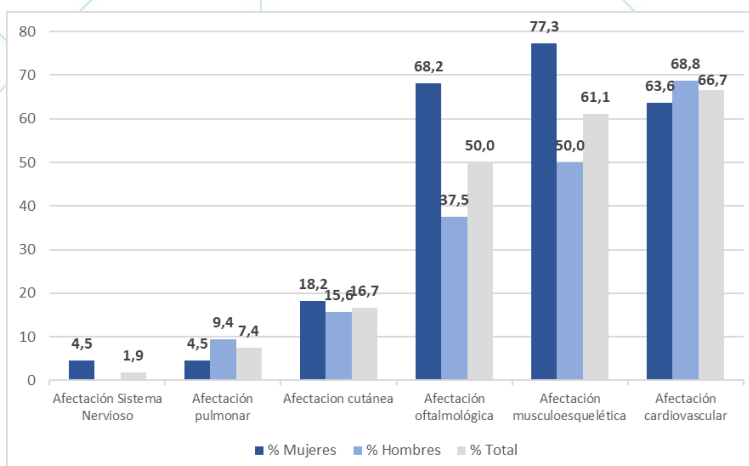
Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

En el 61,1% de los afectados (33 casos) se dispone de estudio molecular confirmatorio, habiéndose detectado una variante patogénica causal en el gen FBN1 en todos ellos.

3.3. Manifestaciones clínicas.

La figura 2 y tabla 4 presentan algunas de las principales manifestaciones clínicas registradas en los pacientes con SMF hasta la fecha de prevalencia. Tal como se observa, la más frecuente fue la afectación cardiovascular, presente en el 66,7% de los pacientes con SMF. Las siguientes fueron la afectación musculoesquelética (61,1%) y la oftalmológica (50,0%). (Ver figura 2).

Figura 2. Distribución porcentual de personas con diagnóstico de Síndrome de Marfan según sexo y afectación de órganos y sistemas. Región de Murcia, 2018.



Fuente: Historia clínica electrónica y SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

Respecto al compromiso cardiovascular, la dilatación o disección de la raíz aórtica (63,0%) es la más frecuente, seguidas del aneurisma de aorta (ascendente o torácica) con el 24,1%, e insuficiencia mitral (11,1%). El 33,3% de las personas con afectaciones cardíacas requirieron cirugía por la dilatación o por la disección de la raíz de la aorta.

En cuanto a la afectación oftalmológica, la ectopia lentis es la manifestación más habitual (38,9%), que incluye tanto la subluxación como luxación del cristalino, seguida de la miopía (16,7%). Las anomalías esqueléticas como son la escoliosis (27,8%), pectus carinatum (16,7%) e hiperlaxitud articular (14,8%) son las manifestaciones musculoesqueléticas más habituales. El 40,7% de los pacientes con SMF presentan hábito marfanoide como son la aracnodactilia, dolicocefalia (7,4% en ambos casos), hipoplasia malar (5,6%) o aumento del segmento corporal inferior sobre el superior (1,9%), entre otras.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas más frecuentes en las personas con diagnóstico de Síndrome de Marfan. Región de Murcia, 2018.

Manifestaciones clínicas	Mujeres N (%)	Hombres N (%)	Total N (%)
Afectación cardiovascular	14 (63,6)	22 (68,8)	36 (66,7)
Dilatación o disección raíz aórtica	11 (50,0)	21 (65,6)	32 (59,3)
Aneurisma aorta torácica o abdominal	7 (31,8)	6 (18,8)	13 (24,1)
Insuficiencia válvula mitral	3 (13,6)	3 (9,4)	6 (11,1)
Insuficiencia válvula aórtica	1 (4,5)	3 (9,4)	4 (7,4)
Dilatación senos Valsalva	1 (4,5)	1 (3,1)	2 (3,7)
Insuficiencia cardíaca	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (1,9)
Afectación musculoesquelética	17 (77,3)	16 (50)	33 (61,1)
Deformaciones escolióticas	9 (40,9)	6 (18,8)	15 (27,8)
Pectus carinatum	5 (22,7)	4 (12,5)	9 (16,7)
Hiperlaxitud articular	4 (18,2)	4 (12,5)	8 (14,8)
Pie plano	3 (13,6)	4 (12,5)	7 (13,0)
Pectus excavatum	1 (4,5)	5 (15,6)	6 (11,1)
Deformaciones cifóticas	3 (13,6)	2 (6,3)	5 (9,3)
Otras manifestaciones esqueléticas	8 (36,4)	14 (43,8)	22 (40,7)
Afectación oftalmológica	15 (68,2)	12 (37,5)	27 (50,0)
Ectopia lentis	11 (50,0)	10 (31,3)	21 (38,9)
Miopía Magna	5 (22,7)	4 (12,5)	9 (16,7)
Desprendimiento retina	1 (4,5)	4 (12,5)	5 (9,3)
Cataratas	3 (13,6)	1 (3,1)	4 (7,4)
Afectación cutánea	4 (18,2)	5 (15,6)	9 (16,7)
Estrías atróficas + cutáneas	3 (13,6)	5 (15,6)	8 (14,8)
Piel hiperextensible	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (1,9)
Afectación pulmonar	1 (4,5)	3 (9,4)	4 (7,4)
Neumotórax	1 (4,5)	3 (9,4)	4 (7,4)
Bullas apicales	1 (4,5)	1 (3,1)	2 (3,7)
Afectación Sistema Nervioso Central	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (1,9)

Fuente: Historia clínica electrónica y SIERm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria.

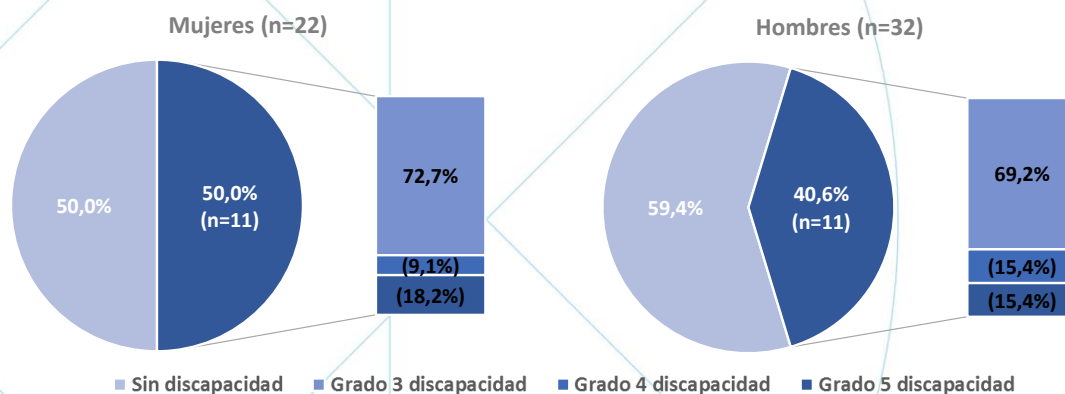
Otras afectaciones registradas menos frecuentemente son el neumotórax (7,4%), alteraciones en la piel como estrías atróficas (11,1%) o el hematoma subdural (1,9%).

Cabe tener en cuenta que algunas de las cifras presentadas dependen de su disponibilidad en la historia clínica electrónica del paciente, por lo que pueden estar infraestimadas. Además, la frecuencia con la que se presentan las diferentes manifestaciones varía según aspectos como el tiempo de evolución de la enfermedad, el cual es variable entre las personas incluidas en el análisis.

3.4. Grado de discapacidad y dependencia reconocida.

Del total de casos, el 44,4% tienen reconocimiento oficial de discapacidad (limitación igual o mayor al 33%). De ellos, el 70,8% presentan un grado 3 (entre el 33-64%), el 12,5% un grado 4 (entre el 65-74%) y el 16,7% el grado 5 o máximo de discapacidad ($\geq 75\%$). La figura 3 muestra la proporción de personas con discapacidad y grado en función del sexo. Se observa que la proporción de mujeres con discapacidad reconocida es mayor que la de hombres.

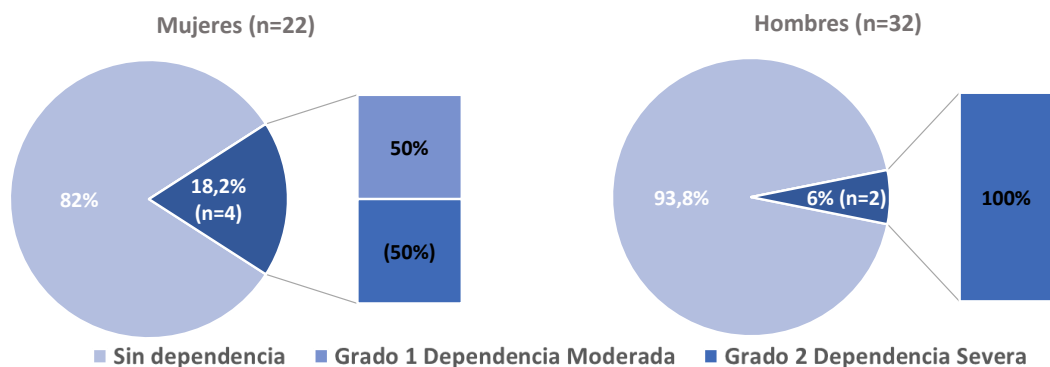
Figura 3. Porcentaje de personas con diagnóstico de Síndrome de Marfan con discapacidad reconocida y grado según sexo. Región de Murcia, 2018.



Fuente: SIERm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

Respecto a la situación de dependencia, el 11,1% tienen un reconocimiento oficial, dentro de los cuales el 33,3% presenta un grado 1 o dependencia moderada, el 66,7% grado 2s o dependencia severa y no hay ningún caso con el grado 3 de gran dependencia (figura 4).

Figura 4. Porcentaje de personas con diagnóstico de Síndrome de Marfan con dependencia reconocida y grado según sexo. Región de Murcia, 2018



Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria

Hay que tener en cuenta, para la correcta interpretación de los datos expuestos en este apartado, que a la fecha de prevalencia la evolución de la enfermedad es diferente entre los pacientes. De igual manera, cabe tener cautela con la interpretación de los datos dado el reducido tamaño de la población estudiada y que el grado de discapacidad o dependencia lo solicita el propio paciente.

3.5. Fuentes de información.

En la tabla 5 se presentan las principales fuentes que aportan información sobre el SMF. Por las características del SIER, varias fuentes pueden notificar un mismo caso (tabla 5). Además, hay que tener en cuenta, que algunas fuentes sólo facilitan información de interés tales como el grado de discapacidad o colaboran en la validación (historia clínica electrónica), pero no incorporan casos sospechosos al registro.

Tabla 5. Aportación de casos por fuentes de información. Región de Murcia, 2018.

Fuente de información	Número de casos
Sección de Genética Médica (SGM). Hospital Virgen Arrixaca (HCUVA)	35
Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD)	29
Base de datos de Personas con Dependencia Región de Murcia (BDPD)	7
Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	6
Unidad de Cardiopatías Familiares. Hospital Virgen Arrixaca (HCUVA)	3
Historia clínica electrónica	No incorpora casos, aporta información clínica
Bases de datos de Personas con Discapacidad y Dependencia de la Región de Murcia. IMAS	No incorpora casos, aporta información clínica

Fuente: SIERrm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria



El 64,8% de los casos (35) son aportados por una sola fuente de información, mientras que 19 de las personas estudiadas se incorporaron por más de una fuente (tabla 6).

**Tabla 6. Aportación de casos por combinaciones de fuentes de información.
Región de Murcia, 2018.**

Nº de fuentes (Nº casos)	Nombre de la fuente de información (FI)	Nº de personas
1 (35 casos)	Sección de Genética Médica HCUVA (SGM).	21
	Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD).	14
2 (14 casos)	CMBD y SGM	6
	CMBD y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA.	2
	CMBD y Unidad de Cardiopatías Familiares. HCUVA	2
	SGM y BDPD	2
	CMBD y BDPD	1
	SGM y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA.	1
3 (3 casos)	CMBD, SGM y Unidad de Cardiopatías Familiares. HCUVA	1
	CMBD, SGM y BDPD	1
	SGM, BDPD y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	1
4 (2 casos)	CMBD, SGM, BDPD y Registro de derivación de pacientes a otras CCAA	2

Fuente: SIERm. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria



4. Discusión

Este informe tiene como finalidad ofrecer información sobre la situación del SMF en la Región de Murcia, aportando una descripción de las principales características y aproximación a la calidad de vida de los afectados, a partir de los datos existente en el SIERrm.

A 31 de diciembre del 2018, la prevalencia de personas con diagnóstico de SMF en la RM fue de 3,6 casos por 100.000 habitantes, muy similar a la presentada en la publicación de ER de nuestra Región en el año 2015¹⁹ con 3,8 por 100.000. La cifra obtenida en este informe es menor a lo publicado en trabajos previos a nivel mundial, los cuales reportan cifras en torno a 1 caso por cada 5.000-10.000 habitantes^{3,4,20}, aunque similar a los datos disponibles a nivel estatal, con valores entre 1,6 y 4,4 afectados por cada 100.000 personas^{21,22}.

La edad media en el momento de la detección de la enfermedad fue de 22,8 años, similar a otros estudios que lo sitúan alrededor de 21,6 años²³. Cabe mencionar que factores tales como la variabilidad fenotípica de la enfermedad, la dependencia de la edad en mucha de sus manifestaciones, así como el solapamiento con otras enfermedades de colágeno, podrían justificar la dificultad de un diagnóstico a edades más tempranas^{3,7,10-12}.

En relación al genotipo, se detectaron variantes patogénicas en el gen *FBN1* en todos los casos para los que se disponía de esta información^{6,23}. Con respecto a la historia familiar, en el 90,3% había un progenitor afectado mientras que en el 9,7% de las personas restantes constaba la existencia de mutación *de novo*, algo inferior al 25% publicado por otros autores^{7,13}. No obstante, cabe tener en cuenta que en el 42,6% de los afectados no se contaba con este dato.

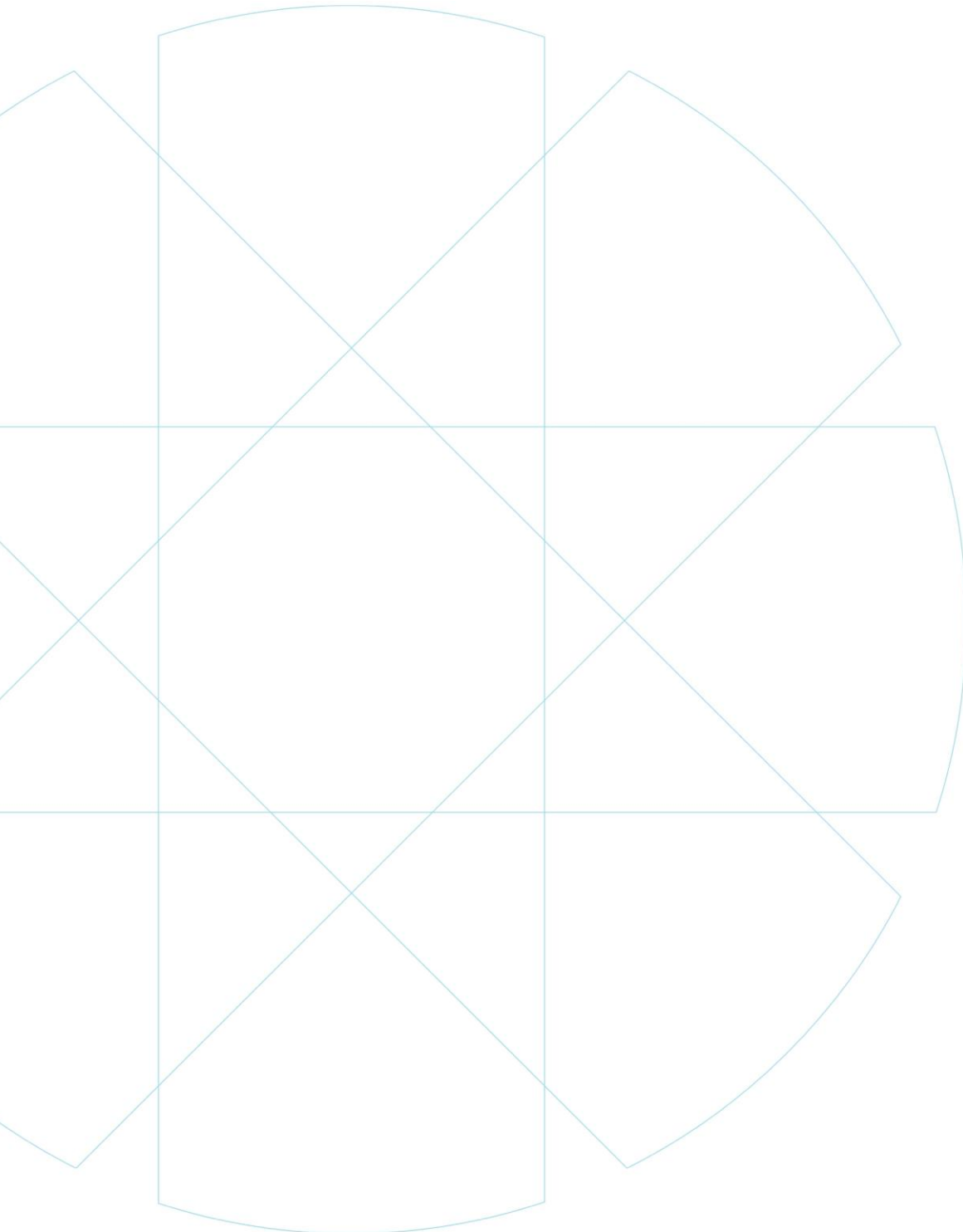
Respecto a las manifestaciones clínicas, la dilatación o disección de la raíz aortica se registró en el 66,7% de los pacientes, algo superior al 60% recogido en otras publicaciones^{10,24,25}. Otras, como la luxación del cristalino o las deformidades escolióticas, se registraron en el 28,9% y 27,8% de los casos respectivamente, datos inferiores a lo descrito en la bibliografía consultada^{10,14,26,27,29}. Cabe mencionar, no obstante, que alguno de los valores ofrecidos puede estar infraestimados al depender de la disponibilidad de dicha información en la historia clínica electrónica del paciente.

La influencia de la enfermedad en la calidad de vida de los afectados por SMF fue también uno de los objetivos de este trabajo. Existen publicaciones que hablan del empleo de herramientas no específicas para evaluar la enfermedad a estudio tales como el índice de discapacidad de Oswestry (valora el nivel de discapacidad del dolor lumbar), el SRS 22 (Scoliosis Research Society) (conocer la calidad de vida en la escoliosis idiopática) o el SF-36, v2 (cuestionario de salud), disponibles todas ellas en castellano^{30, 31}. En este informe se ha realizado una aproximación a la evaluación de la calidad de vida a partir del grado de discapacidad y dependencia reconocido en los pacientes.

Según nuestros resultados, el 44,4% de los pacientes tienen reconocimiento oficial de discapacidad, cifra muy superior al 6,8% para población general a nivel nacional, o el 10,8% en el total de la Región en la última fecha de la que se dispone de estos datos¹⁶. De igual manera, la cifra de dependencia



reconocida a fecha de prevalencia (11,1%), es mayor a las publicadas para población general tanto a nivel regional como estatal (alrededor del 2% en ambos casos) ³¹. No obstante, conviene interpretar estos datos con cautela dado el reducido tamaño de la población estudiada y que el grado de discapacidad o dependencia requiere de su solicitud previa por el propio paciente. Además, en el análisis de este trabajo, no se ha discriminado en qué medida el grado de discapacidad y dependencia reconocida es atribuible a la ER a estudio.





5. Bibliografía

1. Orphanet: Síndrome de Marfan. [Internet]. INSERM; [Consultado 27/05/2020]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=558.
2. Online Mendelian Inheritance in Man. Marfan Syndrome [Internet]. OMIM: Johns Hopkins University. 2019. [consultado 18/09/2020]. Available from: <https://omim.org/entry/154700?search=154700&highlight=154700>.
3. Cabrera F, Gallego P, Evangelista A. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfán. España Cardiocore (Internet). 2011 (consultado 12/07/2020); 46(3): 82-85. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2770/277022004009.pdf>.
4. Pamela Oliva N, Regina Moreno A, M. Isabel Toledo G, Andrea Montecinos Oa, Juan Molina P. Rev. méd. Chile v.134 n.11 Santiago nov. 2006.
5. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. Lancet [Internet]. 2005 [consultado 13/07/2020]; 366(9051):1965-1976. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1513064/pdf/nihms-10620.pdf.
6. Muñoz Sandoval, J., Saldarriaga-Gil, W., & De Lourido, C. I. (2014). Síndrome de Marfan, mutaciones nuevas y modificadoras del gen FBN1. *Iatreia*, 27(2), 206–215.
7. Sánchez Martínez R. Enfermedad de Marfan: revisión clinicoterapéutica y guías de seguimiento. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2011; 12(4): 112-122.
8. Canadas V, Villacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: Pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:256–65.
9. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;62:417–26.
10. Loey BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476–85.
11. Dean, J. C. S. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur. J. Hum. Genet*. 15, 724–733 (2007).
12. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome. Diagnosis and management. *N England J Med* 1979; 300: 772-777.
13. Robinson PN, Godfrey M: The molecular genetics of Marfan's syndrome and related microfibrilopathies. *J Med Genet* 2000;37:9-25.
14. Valderrama-Zurián F.J., Martín Gutiérrez V., Sorlí Guerola JV, Mingarro Castillo M., Ejarque Doménech I, Ortiz Uriarte R., García Ribes M. Atención primaria: Publicación oficial de la Sociedad Española de Familia y Comunitaria, ISSN 0212-6567, Vol. 41, Nº. 5, 2009, págs. 281-284
15. Real Decreto 1971/1999, de 23 de diciembre, de procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de discapacidad (BOE nº 22, de 26/01/2000).
16. IMSERSO. Base Estatal de Datos de Personas con Valoración del Grado de Discapacidad (Informe a 31/12/2017). [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. 12 de noviembre de 2019. [Consultado 27/05/2020]. Disponible en: www.imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/bdepcd_2017.pdf
17. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia (BOE núm. 299, de 15/12/2006).



18. Padrón Municipal de Habitantes 2019 [Internet]. Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM). [Consultado 27/10/2020]. Disponible en: https://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU_padron/cifof10/sec1_c1.html
19. MP, C. C. (s.f.). Prevalencia de enfermedades raras en la Región de Murcia 2015. Murcia: Consejería de Salud; 2018 [Consultado 27/05/2020]. Disponible en: http://www.murciasalud.es//recursos/ficheros/428290-prevalencia_enfermedades_raras_2015.pdf
20. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. Lista por orden de prevalencia decreciente o por número de casos publicados. Informes Periódicos de Orphanet. serie Enfermedades Raras. Enero 2020, Número 2. Disponible en: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf
21. Vicente E, Guevara M, Bengoa-Alonso A, Ramos-Arroyo MA, Álvarez N, Nuin-Villanueva MA, et al. Síndrome de Marfan en el Registro Poblacional de Enfermedades Raras de Navarra, 2000-2014. Gac Sanit. 2016;30(Esp Cong):159.
22. Cavero-Carbonell C, Gras-Colomer E, Gimeno-Martos S, Paramo-Rodriguez, L Amoros R, Zurriaga O and Spain-RDR Grp. A national approach to Marfan Syndrome in Spain. Eur. J. Public Health 2016; 26. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckw175.093>
23. Faivre L, C.-B. G. (s.f.). 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.
24. Alvarez FS, Llanos FP. Revisión bibliográfica y presentación de un caso: síndrome de Marfán. Rev Facult Cien Méd Univer Cuenca [Internet] 2016 [consultado 27/05/2020];34(1):[aprox. 15p.]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/25769/1/Alvarez%20Palacios%20Franklin%20Santiago%20y%20Llanos%20Quilli%20Fernanda%20Patricia.pdf>
25. Robbins. Síndrome de Marfán. En: Patología Estructural y Funcional. 6ª Ed. McGraw-Hill. Interamericana. Madrid 2000. pág 159-160.
26. Ammash N.M., Sundt T.M., Connolly H.M.. Marfan syndrome-diagnosis and management. Curr Probl Cardiol, 33 (2008), pp. 7-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2007.10.001> Medline
27. Pyeritz RE, Francke U. The second international symposium on the Marfan syndrome. Am J Med Genet. 1993; 47:127-35
28. Lindsey JM, Michelson JD, Mac Williams BA, et al. The foot in Marfan syndrome: clinical findings and weight-distribution patterns. J Pediatr Orthop. 1998; 18:755-759
29. Sanz-Ayán MP, Forteza-Gil A, Álvarez-Badillo A, et al. Ectasia dural y dolor lumbar en el síndrome de Marfan. Rev Neurol. 2008;47:559-60
30. Peters KF, Kong F, Hanslo M, et al. Living with Marfan syndrome III: quality of life and reproductive planning. Clin Genet. 2002;62:110-120
31. IMSERSO. Análisis explicativo de las estadísticas mensuales del sistema para la autonomía y atención a la dependencia. Situación a 31 de enero de 2019. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. [Consultado 27/05/2020]. Disponible en: www.imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/estsisaad_compl20190131.pdf