



## Preguntas y respuestas

# Aneurisma aórtico en síndromes hereditarios. Diagnóstico diferencial con el síndrome de Marfan

## Aortic aneurysm in hereditary syndromes. Differential diagnosis of Marfan syndrome

Elena Fortuny\*, Victoria Cañadas e Isidro Vilacosta

Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de abril de 2011

Aceptado el 8 de abril de 2011

### Introducción

Los aneurismas de la aorta torácica (AAT) son una patología relativamente frecuente, responsable de hasta 15.000 muertes anuales en Estados Unidos, lo que los sitúa como la 13.<sup>a</sup> causa principal de muerte en dicho país<sup>1,2</sup>. Se detecta un sustrato genético predisponente hasta en el 20% de los pacientes diagnosticados de esta patología<sup>1,3-5</sup>.

Los AAT familiares pueden diferenciarse en síndrómicos (los que aparecen acompañados de manifestaciones fenotípicas a otros niveles) y no síndrómicos (los que aparecen como manifestación aislada, pero con agregación familiar, sugiriendo una base genética).

El máximo exponente del primer grupo es el síndrome de Marfan (SMF), causado por una mutación en el gen de la fibrilina-1 (FBN1). Además de un fenotipo característico, los pacientes portadores de las mutaciones genéticas responsables del SMF desarrollan AAT muy agresivos, de rápido crecimiento y con alto riesgo de rotura y disección a edades tempranas de la vida (mediana de edad, 24,8 años).

Se debe establecer el diagnóstico diferencial entre el SMF y múltiples patologías del tejido conectivo con características

fenotípicas y manifestaciones clínicas similares<sup>3</sup>. La mayoría de estas enfermedades son monogénicas y tienen un patrón de herencia autosómico dominante, y en ocasiones el diagnóstico diferencial se convierte en un auténtico reto (tabla 1).

### Aneurismas de la aorta torácica síndrómicos

Entre los síndromes genéticos que pueden acompañarse de AAT destacan:

#### Fenotipo MASS (mitral valve-aorta-skeleton-skin)<sup>3</sup>

El término se acuñó para denominar a los pacientes con un trastorno sistémico del tejido conectivo que no cumplían los criterios diagnósticos de otros síndromes conocidos, especialmente del SMF, con el que comparte muchas de sus manifestaciones fenotípicas. Se incluye, junto con otras entidades, dentro del grupo de las fibrilopatías (enfermedades producidas por mutaciones en el gen de la fibrilina) y se caracteriza por la presencia de miopía, prolapso de la válvula mitral, dilatación aórtica (leve y no progresiva) y anomalías en el

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gelfortuny@hotmail.com (E. Fortuny).

1889-898X/\$ – see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.04.001

**Tabla 1 – Diagnóstico diferencial del síndrome de Marfan**

Aneurismas de la aorta torácica sindrómicos	<p><b>No fibrilino patías</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Loeys-Dietz</li> <li>• Síndrome de Ehler-Danlos tipo IV</li> <li>• Síndrome de Turner</li> <li>• Síndrome de Beals</li> <li>• Síndrome de Noonan</li> <li>• Síndrome de Alagille</li> <li>• Enfermedad poliquística renal autosómica dominante</li> </ul> <p><b>Fibrilino patías</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Shprintzen-Goldberg</li> <li>• Síndrome de Weill-Marchesani</li> <li>• Fenotipo MASS</li> </ul>
Aneurismas de la aorta torácica familiares no sindrómicos	TAAD1, TAAD2, TAAD3, TAAD4, TAAD5, FAA1 y TAAD-asociado a ductus arterioso persistente Válvula aórtica bicúspide

tejido cutáneo y musculoesquelético. Al menos dos sistemas deben estar afectados para establecer el diagnóstico.

### Síndrome de Loeys-Dietz<sup>3-6</sup>

Es una enfermedad autosómica dominante resultado de una mutación en alguno de los genes que codifican para el receptor del factor de crecimiento transformante beta (TGFB1 o TGFB2). Se pueden distinguir dos variantes fenotípicas (tabla 2).

Los aneurismas de aorta son muy frecuentes (98%), aparecen a edades tempranas y se caracterizan por un alto riesgo de disección y/o rotura, incluso con diámetros <5 cm<sup>4,6</sup>. Además, hasta el 53% de los pacientes desarrollan aneurismas en otras localizaciones. En general, los pacientes con manifestaciones craneofaciales más severas presentan una enfermedad arterial más agresiva.

### Recomendaciones en el síndrome de Loeys-Dietz<sup>4</sup>

- Estudio completo de imagen para evaluar la aorta en el momento del diagnóstico y cada 6 meses para ver el ritmo de crecimiento del AAT.

**Tabla 2 – Síndrome de Loeys-Dietz**

	Loeys-Dietz tipo I	Loeys-Dietz tipo II
Fenotipo	Hipertelorismo. Craneosinostosis Úvula bífida/paladar hendido Tortuosidad arterial y aneurismas	Sin otras anomalías craneofaciales, excepto úvula bífida Similar al síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV
Genes mutados	TGFB1 y TGFB2	TGFB1 y TGFB2
Prevalencia	Desconocida	Desconocida
Pronóstico	Mediana de supervivencia, 37 años. Fallecimiento a la edad media de 26 años	Mediana de supervivencia, 37 años. Fallecimiento a la edad media de 26 años

- Resonancia magnética (RM) anual craneo-torácico-abdomino-pélvica para detectar posibles aneurismas vasculares sistémicos.
- Reparación quirúrgica de los AAT cuando el diámetro interno supere los 4,2 cm en el ecocardiograma transesofágico o el diámetro externo sea mayor de 4,5 cm en la tomografía computarizada (TC) o en la RM.

### Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular o tipo IV<sup>3,4,7</sup>

Es producido por una mutación en el gen que codifica para el colágeno tipo 3 (COL3A1) y se transmite de forma autosómica dominante. Se caracteriza por una fragilidad vascular y visceral extrema, que puede conducir a roturas vasculares y viscerales espontáneas o ante mínimos traumatismos. Otras manifestaciones de la enfermedad, como la hiperlaxitud cutánea y articular, son menos marcadas que en los otros subtipos. La mayor parte de las muertes se producen por roturas vasculares.

### Recomendaciones en estos pacientes<sup>7</sup>

Se recomienda realizar pruebas de imagen no invasivas por el alto riesgo de rotura vascular. Se desconoce la utilidad de la cirugía aórtica para reparar los AAT no complicados. En caso de rotura o disección aórtica sí está indicada la cirugía urgente, prestando especial cuidado a las anastomosis vasculares por la tendencia a la hemorragia, la fragilidad vascular y las dificultades para la cicatrización que conllevan este síndrome.

### Síndrome de Turner<sup>4,5</sup>

Síndrome causado por una monosomía del cromosoma X (cariotipo 45,X0). Las pacientes afectadas muestran un fenotipo característico (estatura baja, cuello corto, infertilidad) que puede incorporar distintas manifestaciones cardiovasculares, como coartación de la aorta, cardiopatía isquémica precoz, válvula aórtica bicúspide y AAT (hasta en el 40%). La incidencia de disección de la aorta torácica (DAT) en estas pacientes es claramente superior a la de la población general (×6), con una mediana de edad de 31 años, pero aun así sigue siendo claramente inferior a la incidencia de AAT o DAT en los pacientes con las otras enfermedades sindrómicas ya mencionadas.

### Recomendaciones en pacientes con síndrome de Turner<sup>4</sup>

Estas pacientes deben realizarse una prueba de imagen inicial para descartar válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta o AAT.

Si la prueba resulta normal y no hay factores de riesgo para disección aórtica, es suficiente un seguimiento cada 5-10 años con una prueba de imagen. En caso contrario se deben realizar controles anuales.

Las pacientes con síndrome de Turner gestantes o que planean un embarazo deben realizarse una prueba de imagen para determinar el riesgo de DAT.

### Enfermedad poliquística renal autosómica dominante<sup>4,5</sup>

Es secundaria a una mutación en los genes PKD1 y PKD2. A pesar de que la complicación más frecuente son las hemorragias subaracnoideas secundarias a la rotura de aneurismas

**Tabla 3 – Aneurismas familiares de la aorta torácica no sindrómicos**

Gen responsable	FTAAD	%	Disección aórtica
Gen desconocido Locus 5q13-14 Codifica para las proteínas versican, trombospondina 4 y proteína relacionada con el cartílago	TAAD1		
TGFBR2 Gen que codifica el receptor del factor de crecimiento transformante beta 2 Mutación en la arginina 460 en el locus 3p24-25	TAAD2 Mismo gen mutado en el síndrome Loeys Dietz	5%	Riesgo de disección aórtica con diámetro <5 cm Recomendaciones similares a las del síndrome de Loeys-Dietz
MYH11 Cadena pesada de la beta miosina 11 específica de células de músculo liso. Localizado en el cromosoma 16p	TAAD-ductus arterioso persistente	1%	Riesgo de disección con diámetro aórtico ≤4,5 cm
ACTA2 Gen que codifica para la región alfa2 de la actina del músculo liso de la aorta. Locus 10q22-24	TAAD4	15%	Riesgo de disección aórtica aguda tipo A con diámetro <5,0 cm y a edades tempranas de la vida Riesgo de disección aórtica tipo B a edades menores de 21 años
TGFBR1 Gen que codifica el receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 Locus 9q33-34	TAAD5 Mismo gen mutado en el síndrome de Loeys Dietz y el síndrome de Furlong		
FAA1 Locus 11q23-24	FAA1		
FBN1 Gen que codifica la fibrilina 1 Locus 15q21.1 Puede presentar mosaïcismo en células somáticas y germinales	Mismo gen mutado en el síndrome de Shprintzen-Goldberg, el síndrome de Weill-Marchesani y el fenotipo MASS (fibrilopatías)		

cerebrales, se relaciona también con un aumento en la incidencia de AAT y disecciones aórticas tipo A.

#### **Síndrome de Beals, o aracnodactilia contractural congénita<sup>3,8</sup>**

Es debido a mutaciones en el gen de la fibrilina 2 (FBN2), heredadas de modo autosómico dominante. A pesar de que el fenotipo puede ser similar al del SMF, se diferencia por la aparición de contracturas de flexión múltiples, aracnodactilia, cifoescoliosis grave, pabellones auriculares anormales e hipoplasia muscular. Se asocia a elongación aórtica y AAT, pero no se ha documentado progresión hacia la DAT.

#### **Otros síndromes asociados a AAT<sup>3,4</sup>**

Síndrome de Noonan y síndrome de Alagille.

### **Aneurismas de la aorta torácica familiares no sindrómicos (FTAAD)**

La mayoría de los AAT y disecciones aórticas familiares se producen en pacientes que no pueden encuadrarse en ninguno de los síndromes ya descritos. Los estudios de agregación familiar sugieren que entre el 11 y el 19% de los pacientes con AAT o disecciones presentan un familiar de primer grado con dicho antecedente<sup>3-5</sup>.

En general, en estos pacientes las complicaciones (rotura o disección) tienden a producirse a edades más tempranas (mediana de edad de 56,8 años) en comparación con los pacientes con aneurismas esporádicos (64,3 años), aunque sin alcanzar la precocidad de los AAT sindrómicos<sup>5</sup>. La dilatación de la aorta puede afectar tanto a la porción tubular de la aorta ascendente como a los senos de Valsalva<sup>1</sup>. Tanto la edad de aparición de la clínica como la velocidad de progresión de las lesiones son muy variables, incluso dentro de los componentes de una misma familia. Desde el punto de vista genético, los FTAAD se caracterizan por una marcada heterogeneidad, habiéndose identificado hasta el momento 7 loci diferentes: TAAD1, TAAD2, TAAD3, TAAD4, TAAD5, FAA1 y TAAD-asociado a ductus arterioso persistente<sup>3</sup> (tabla 3). El patrón de herencia es autosómico dominante con penetrancia incompleta (menor en el sexo femenino)<sup>1,3,5</sup>. Esta heterogeneidad genética es un claro inconveniente para su diagnóstico y, a día de hoy, los genes ya descubiertos explican sólo el 20% del total de los FTAAD.

#### **Recomendaciones en los pacientes con AAT familiares no sindrómicos<sup>4,5</sup>**

- Consejo genético individualizado a los familiares. Análisis genético en los familiares de primer grado, si se conoce la mutación en el caso índice.

- En familiares de primer grado con estudio genético negativo, se aconseja una única prueba de imagen como cribado para descartar patología aórtica.
- Si presentan una de las mutaciones genéticas descritas deben someterse a pruebas de imagen periódicas (cada 2 años, aproximadamente).
- Si uno de los parientes de primer grado del probando presenta también la mutación genética, el cribado con prueba de imagen debería ampliarse a los familiares con parentesco de segundo grado, valorando en cada caso el riesgo-beneficio.

---

## Conclusión

El máximo exponente de los AAT hereditarios es el SMF. Sin embargo, existe un amplio grupo de patologías hereditarias con manifestaciones clínicas similares a las del SMF con las que es mandatorio realizar un diagnóstico diferencial. Sólo así podemos ofrecer a nuestros pacientes un tratamiento óptimo, acorde con las recomendaciones de las últimas guías de práctica clínica.

Para ello es preciso conocer los rasgos fenotípicos característicos de estas entidades, las particularidades que presentan en su historia natural y, en especial, las alteraciones genéticas específicas para cada una de ellas.

Es necesario seguir avanzando en el conocimiento de estas patologías. El futuro parece estar ligado a los progresos que se obtengan en el campo de la genética.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Milewicz DM, Tran-Fadulu V. Thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. GeneReviews at Gene Tests 2006. Disponible en: <http://www.genetests.org>.
2. Pannu H, Fadulu VT, Chang J, et al. Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation*. 2005;112:513-20.
3. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:256-65.
4. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:e27-129.
5. Pannu H, Tran-Fadulu V, Milewicz DM. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;139C:10-6.
6. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- $\beta$  receptor. *N Engl J Med*. 2006;355:788-98.
7. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:32.
8. Tunçbilek E, Alanay Y. Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:20.