



# Aortopatías hereditarias

DRA. MARÍA CONSTANZA CINCA<sup>1</sup>

## Contenidos

- Síndrome de aneurisma y disección de la aorta torácica
  - Características clínicas
  - Otras manifestaciones que pueden estar asociadas con los casos de aneurisma y disección de la aorta torácica familiar
  - Diagnósticos diferenciales
    - Síndrome de Marfan
    - Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular IV
    - Síndrome de Loeys-Dietz
    - Aneurisma de la aorta abdominal
    - Síndrome de aneurisma-osteoartritis
- Aneurisma y disección de la aorta torácica familiar
  - Diagnóstico clínico
  - Diagnóstico molecular: estudio genético
  - Estrategia de estudio de un caso índice de aneurisma y disección de la aorta torácica familiar
  - Asesoramiento genético
  - Riesgo familiar
    - Padres del afectado
    - Hermanos del afectado
    - Descendencia del afectado
    - Otros familiares
    - Consideraciones en familias con una mutación aparentemente *de novo*
  - Enfermedades genéticamente relacionadas con aneurisma y disección de la aorta torácica familiar
- Síndrome de Marfan
  - Diagnóstico clínico
    - Ojos
    - Sistema esquelético
    - Características faciales
    - Talla
    - Cardiovascular
  - Diagnóstico molecular: estudio genético
  - Métodos basados en proteína: análisis inmunohistoquímico de la fibrilina-1
  - Estrategia de estudio
  - Asesoramiento genético
- Referencias

## Abreviaturas

**ADN** Ácido desoxirribonucleico  
**SM** Síndrome de Marfan

**TAAD** *Thoracic aortic aneurysm and dissection* (aneurisma y disección de la aorta torácica)

<sup>1</sup> Médica Genetista. Instituto de Cardiología Hospital Universitario Austral

Los aneurismas de la aorta, disecciones y roturas constituyen una causa importante de morbimortalidad a nivel mundial.<sup>(1)</sup>

Los estudios familiares demuestran que más del 19% de los casos de aneurisma de la aorta torácica ascendente, en ausencia de características de algún síndrome genético conocido, tienen un familiar de primer grado con aneurisma de la aorta torácica.<sup>(2)</sup>

Las manifestaciones cardinales del síndrome de aneurisma y disección de la aorta torácica (TAAD, del inglés *thoracic aortic aneurysm and dissection*, según denominación de las guías americanas) incluyen: 1) dilatación de la aorta ascendente al nivel de los senos de Valsalva o de la aorta ascendente o ambos; y 2) disecciones de la aorta torácica que involucran la aorta ascendente (Stanford tipo A) o la aorta descendente (Stanford tipo B). Raramente se observa un aneurisma que comprometa la aorta descendente. El compromiso vascular puede ser la única manifestación. La edad de presentación de la enfermedad aórtica es muy variable, al igual que otras anomalías vasculares o extravasculares que pueden estar presentes.

El diagnóstico se realiza con diferentes técnicas de imágenes, como ecocardiografía, tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear o angiografía.

En este capítulo se hará referencia a la forma sindrómica con afectación sistémica, el **síndrome de Marfan** (SM), y una forma de etiología genética con escasa manifestación fuera del sistema cardiovascular, el **síndrome de TAAD familiar**.

El SM se diagnostica en base a la presencia de criterios clínicos, antecedentes familiares y estudio genético del gen *FBN1*.

El síndrome de TAAD familiar se define en base a la existencia de historia familiar y ausencia de características clínicas compatibles con el síndrome Marfan, el de Loeys-Dietz o la forma vascular del síndrome de Ehlers-Danlos. Presenta gran heterogeneidad genética con una cantidad de diferentes genes relacionados. Actualmente el estudio de los genes conocidos asociados con TAAD familiar justifica el 20% de todos los casos. Aunque con poca frecuencia, mutaciones de *FBN1* también pueden causar TAAD familiar.

---

*El síndrome de Marfan se diagnostica en base a la presencia de criterios clínicos, antecedentes familiares y estudio genético del gen FBN1. El síndrome de TAAD familiar se define en base a la existencia de historia familiar y ausencia de características clínicas compatibles con el síndrome Marfan, el de Loeys-Dietz o la forma vascular del síndrome de Ehlers-Danlos.*

---

## Síndrome de aneurisma y disección de la aorta torácica

### Características clínicas

La evolución natural de la dilatación aneurismática de la aorta ascendente que no ha tenido reparación quirúrgica es la dilatación progresiva con el paso del tiempo y eventualmente la disección aguda o, más rara vez, su rotura. Las disecciones aórticas se originan primariamente en la aorta ascendente por encima de la válvula aórtica (Stanford tipo A), pero pueden ocurrir también en la porción descendente distal al origen de la subclavia (Stanford tipo B). A pesar de que la dilatación típicamente precede a la disección, la información del International Registry of Aortic Dissections (IRAD) indica que el 60% de los aneurismas de la aorta ascendente se disecan con diámetros menores de 5,5 cm.<sup>(3, 4)</sup>

---

*Si bien la dilatación de la aorta ascendente típicamente precede a la disección, aproximadamente el 60% de los aneurismas de la aorta ascendente se disecan con diámetros menores de 5,5 cm.*

---

La edad de presentación y la tasa de progresión presentan una amplia variabilidad incluso en miembros de una misma familia. La edad promedio de presentación de TAAD familiar es más precoz que las formas aisladas, pero más tardía que en el Marfan.<sup>(5, 6)</sup> La ocurrencia de disecciones en la infancia es rara y en general no se observan aneurismas en niños. Sin embargo, hay reportes de casos a edad tan temprana como 12 años.

En la mayoría de los adultos, el riesgo de disección o rotura aumenta con diámetros máximos de 5,5 cm.<sup>(7)</sup> Sin embargo, el conocimiento de la causa molecular puede ajustar el verdadero riesgo individual, ya que pacientes con mutaciones en *TGFBR2* presentan complicaciones con diámetros inferiores a 5,0 cm.<sup>(8-10)</sup> Personas con mutación de *MYH11* o *ACTA2* igualmente experimentan disección con diámetros inferiores a 5,5 cm.<sup>(11, 12)</sup> y también se han reportado familias con disección de la aorta en ausencia de dilatación.<sup>(3)</sup>

---

*El conocimiento de la causa molecular permitiría estratificar mejor el riesgo individual, ya que pacientes con mutaciones en TGFBR2 presentan complicaciones con diámetros inferiores a 5,0 cm, y aquellos con mutación de MYH11 o ACTA2 igualmente experimentan disección con diámetros inferiores a 5,5 cm e incluso disección de la aorta en ausencia de dilatación.*

---

#### Otras manifestaciones que pueden estar asociadas con los casos de aneurisma y disección de la aorta torácica familiar

- **Aneurismas en otras arterias.** Aneurisma de la aorta abdominal (12%), aneurismas cerebrales (9-14%), aneurisma iliaco o poplíteo.
- **Ductus arterioso permeable.** Asociado con mutaciones de *ACTA2* y *MYH11*.<sup>(12, 13-18)</sup>
- **Válvula aórtica bicúspide.**<sup>(19)</sup>
- **Livedo reticularis.** Marcado y persistente en pacientes con mutación en *ACTA2*.<sup>(11)</sup>
- **Iris flocculi.** Asociado con la presencia de TAAD, lleva a la sospecha de posible mutación de *ACTA2*.
- **Enfermedad arterial oclusiva de aparición temprana.** Mutaciones de *ACTA2* pueden ocasionar oclusión coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad símil moyamoya, entre otras descriptas.<sup>(17, 18)</sup>

#### Diagnósticos diferenciales

##### *Síndrome de Marfan*

El SM es una afección sistémica del tejido conectivo que involucra primariamente ojos, esqueleto y sistema cardiovascular. La miopía es la afectación ocular más frecuente; el desplazamiento del cristalino (subluxación) del centro de la pupila ocurre en aproximadamente el 60% de los casos. Las manifestaciones esqueléticas incluyen laxitud articular, extremidades desproporcionadamente largas con respecto al tronco (dolicoestenomelia), *pectus excavatum* o *pectus carinatum* y, frecuentemente, escoliosis. La dilatación aórtica a nivel de los senos de Valsalva con predisposición a disección y rotura, el prolapso de la válvula mitral con o sin regurgitación, el prolapso de válvula tricúspide y el agrandamiento de la arteria pulmonar proximal son las manifestaciones cardiovasculares más comunes. Las mutaciones del gen *FBN1* son causales. La herencia es autosómica dominante.

---

*El síndrome de Marfan, de herencia autosómica dominante, es una afección sistémica del tejido conectivo que involucra primariamente ojos, esqueleto y sistema cardiovascular. La dilatación aórtica a nivel de los senos de Valsalva con predisposición a disección y rotura, el prolapso de la válvula mitral o tricúspide y el agrandamiento de la arteria pulmonar proximal son las manifestaciones cardiovasculares más comunes. Las mutaciones del gen FBN1 son causales.*

---

##### *Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular (IV)*

Las características cardinales que deben generar la sospecha son la piel fina, translúcida y frágil, características faciales (en algunos pacientes) y fragilidad que afecta la pared arterial y los órganos.

Los pacientes afectados tienen riesgo de rotura arterial, aneurisma, disección, perforación gastrointestinal o rotura uterina en el embarazo. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos compatibles y la confirmación bioquímica de producción anormal de colágeno III en cultivo de

fibroblastos o demostración de mutación del gen *COL3A1*. La herencia es autosómica dominante.

---

*El síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular (IV), de herencia autosómica dominante presenta piel fina, trasluciente y frágil, características faciales (en algunos pacientes) y fragilidad de la pared arterial y los órganos. Existe un riesgo aumentado de rotura arterial, aneurisma, disección, perforación gastrointestinal o rotura uterina en el embarazo. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos compatibles y la confirmación bioquímica de producción anormal de colágeno III en cultivo de fibroblastos o demostración de mutación del gen COL3A1.*

---

#### *Síndrome de Loews-Dietz*

Se presenta con afectación cardiovascular (aneurisma de la aorta, disección y tortuosidad), dismorfias craneofaciales (fisura palatina, hipertelorismo ocular, craneosinostosis, úvula ancha o bífida) y características esqueléticas particulares (aracnodactilia, dolicoestenomelia, *pectus excavatum* o *carinatum*, camptodactilia, escoliosis, hiperlaxitud articular). El diagnóstico del síndrome de Loews-Dietz se sospecha clínicamente y se confirma con la identificación de una mutación patogénica en los genes *TGFBR2* o *TGFBR1*. La herencia es autosómica dominante.

---

*El síndrome de Loews-Dietz, de herencia autosómica dominante, presenta afectación cardiovascular (aneurisma de la aorta, disección y tortuosidad), dismorfias craneofaciales y características esqueléticas particulares. El diagnóstico se sospecha clínicamente y se confirma con la identificación de una mutación patogénica en los genes TGFBR2 o TGFBR1.*

---

#### *Aneurisma de la aorta abdominal*

Los aneurismas abdominales típicamente involucran la aorta inferior hasta las arterias renales. La patología es de etiología multifactorial consistente con aterosclerosis y no con la degeneración de la media que se observa en los casos familiares de TAAD y Marfan. No hay herencia mendeliana,

porque aún no hay variantes génicas patogénicas identificadas. Lo que presentan se denomina agregación familiar y se basa en la existencia de polimorfismos o variantes de nucleótido único que confieren pequeños aumentos del riesgo.<sup>(20, 21)</sup> Los parientes de primer grado de un afectado tienen 12 veces más probabilidad de desarrollar un aneurisma de la aorta abdominal que la población general.<sup>(22)</sup>

---

*El aneurisma de la aorta abdominal suele ser infrarrenal y su etiología es multifactorial y relacionada con la aterosclerosis y no con la degeneración de la media. Se han identificado polimorfismos o variantes de nucleótido único que confieren pequeños aumentos del riesgo. Los parientes de primer grado de un afectado tienen 12 veces más probabilidad de desarrollar un aneurisma de la aorta abdominal que la población general.*

---

#### *Síndrome de aneurisma-osteoartritis*

El estudio del gen *SMAD3* debe considerarse en pacientes y familias con TAAD y otras características propias del síndrome de aneurisma-osteoartritis, como tortuosidad arterial y aneurismas, osteoartritis temprana, dismorfias leves, características dermatológicas y esqueléticas.<sup>(23)</sup>

## **Aneurisma y disección de la aorta torácica familiar**

### **Diagnóstico clínico**

Los criterios de sospecha diagnósticos de síndrome de aneurisma torácico disecante *familiar* son los siguientes:

- Dilatación progresiva de la aorta ascendente con o sin compromiso de los senos de Valsalva. Individuos con válvula aórtica bicúspide pueden presentar inicialmente dilatación de la aorta ascendente distal a los senos de Valsalva o propiamente de los senos de Valsalva.<sup>(24)</sup>
- Es recomendable realizar mediciones en cuatro partes de la aorta ascendente para una mayor comparación en el seguimiento evolutivo: 1) *annulus*; 2) entre los senos de Valsalva; 3) unión sinotubular; y 4) aorta ascendente proximal.

- Exclusión de los síndromes de Marfan, Loeys-Dietz, Ehlers-Danlos tipo vascular, otras causas sindrómicas de TAAD.<sup>(25)</sup>
- Historia familiar positiva de TAAD.

### Diagnóstico molecular: estudio genético

Se conocen siete genes y dos *loci* asociados con TAAD:

- **TGFBR1**: Codifica el receptor del factor transformador de crecimiento beta tipo I (1% de las familias con TAAD).
- **TGFBR2**: Receptor del factor transformador de crecimiento beta tipo II (4% de las familias con TAAD).
- **MYH11**: Cadena pesada de miosina específica de músculo liso (~ 1%).<sup>(26)</sup>

- **ACTA2**: Alfa actina específica de músculo liso (~ 10-14%).<sup>(11)</sup>
- **FBN1**: Fibrilina-1 (la frecuencia de mutaciones de este gen en familias con TAAD se desconoce).<sup>(27, 28)</sup>
- **MYLK**: Quinasa de cadena liviana de miosina (MLCK) (aproximadamente 1% de las familias con TAAD).<sup>(29)</sup>
- **SMAD3**: *Mothers against decapentaplegic homolog 3* (2%).<sup>(30)</sup>
- **AAT1 (FAA1)**: *Locus* (gen involucrado desconocido).
- **AAT2 (TAAD1)**: *Locus* (gen involucrado desconocido).

Para el estudio clínico, en el Cuadro 1 se resumen los métodos de diagnóstico molecular y sus alcances.

Gen	Proporción de TAAD que presentan mutación del gen <sup>a</sup>	Método	Mutaciones que detecta el método
<i>TGFBR1</i>	1%	Secuenciación <sup>b</sup> Análisis de delección/ <i>duplicación</i> <sup>c</sup>	Variantes de la secuencia génica Duplicaciones/delecciones completas o parciales del gen
<i>TGFBR2</i>	4%	Secuenciación <sup>b</sup> Análisis de delección/ <i>duplicación</i> <sup>c</sup>	Variantes de la secuencia génica Duplicaciones/delecciones completas o parciales del gen
<i>MYH11</i>	~ 1%	Secuenciación <sup>b</sup> Análisis de delección/ <i>duplicación</i> <sup>c</sup>	Variantes de la secuencia génica Duplicaciones/delecciones completas o parciales del gen
<i>ACTA2</i>	10-14% <sup>e</sup>	Secuenciación <sup>b</sup> Análisis de delección/ <i>duplicación</i> <sup>c</sup>	Variantes de la secuencia génica Duplicaciones/delecciones completas o parciales del gen
<i>FBN1</i>	Desconocida	Secuenciación <sup>b</sup> Análisis de delección/ <i>duplicación</i> <sup>c</sup>	Variantes de la secuencia génica Duplicaciones/delecciones completas o parciales del gen
<i>MYLK</i>	~ 1%	Secuenciación <sup>b</sup>	Variantes de la secuencia génica
<i>SMAD3</i>	2%	Secuenciación <sup>b</sup>	Variantes de la secuencia génica

<sup>a</sup> Porcentajes basados en resultados de secuenciación únicamente, no en otros métodos moleculares.

<sup>b</sup> Ejemplos de mutaciones detectadas por estudio de secuenciación pueden incluir pequeñas delecciones/inserciones intragénicas y mutaciones *missense*, *nonsense* y de cambio de sitio de *splicing*. La interpretación de los resultados de la secuenciación requiere consideración de un especialista.

<sup>c</sup> Estudio que identifica anomalías no detectables por el método de secuenciación en zonas codificantes y no codificantes del ADN genómico; puede incluir varios métodos como, por ejemplo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa, *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) y *microarray* cromosómico que incluya el gen/segmento cromosómico.

<sup>d</sup> Numerosas variantes raras no sinónimas se han identificado en el gen *MYH11* en personas con enfermedad vascular; el significado clínico de esos hallazgos aún se desconoce.

<sup>e</sup> Ref. 11.

**Cuadro 1.** Métodos de diagnóstico molecular y sus alcances

**Estrategia de estudio de un caso índice de aneurisma y disección de la aorta torácica familiar**  
**Para confirmar el diagnóstico en un caso sospechoso según los criterios clínicos descritos**, el estudio molecular del gen *ACTA2* sería un primer paso razonable cuando intentamos conocer la causa subyacente a un caso familiar de TAAD.

**Una alternativa al estudio secuencial de los genes es la opción del panel multigen.** Es un panel en el que simultáneamente se secuencian algunos o todos los genes involucrados en los síndromes de Marfan / Loeys-Dietz / síndrome de aneurisma disecante de la aorta torácica familiar. Estos paneles varían en método y en los genes que incluyen para estudio; por lo tanto, la posibilidad de detectar una mutación causal en cada individuo también es variable.

### Asesoramiento genético

El TAAD familiar se hereda con un patrón autosómico dominante con expresividad variable y penetrancia reducida (véase Características clínicas).

La mayoría de los pacientes con TAAD familiar tienen uno de sus padres afectado. Los hijos (varones y mujeres) de un afectado tendrán el 50% de posibilidades de heredar la predisposición genética a desarrollar TAAD.

---

*La mayoría de los pacientes con TAAD familiar tienen uno de sus padres afectado. Los hijos (varones y mujeres) de un afectado tendrán el 50% de posibilidades de heredar la predisposición genética a desarrollar TAAD.*

---

Se recomienda la evaluación con imágenes de los familiares en riesgo. Todos los familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos) de un afectado deberían ser evaluados anual o bianualmente, ya que existe una amplia variabilidad en la edad de presentación. Si la mutación causal se conoce, se puede realizar entonces un *screening* en cascada e identificar con certeza a aquellos que se encuentran en riesgo y se beneficiarán con un seguimiento estricto.

---

*Todos los familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos) de un afectado con TAAD, deberían ser evaluados anual o bianualmente, ya que existe una amplia variabilidad en la edad de presentación.*

---

### Riesgo familiar

#### Padres del afectado

- La mayoría de los pacientes con diagnóstico de síndrome de dilatación de la aorta ascendente torácica tienen un padre afectado.
- Es necesario realizar evaluación clínica e imagenológica de ambos padres en búsqueda de manifestaciones de aneurisma de la aorta.

#### Hermanos del afectado

- El riesgo de los hermanos depende de si hay o no algún padre afectado.
- Si uno de los padres está afectado, el riesgo de heredar la mutación causante de la enfermedad es del 50% para cada uno de los hermanos, independientemente del sexo. Sin embargo, es importante en el asesoramiento familiar informar que se ha descrito la posibilidad de penetrancia reducida; la probabilidad de los hermanos de desarrollar TAAD es levemente menor del 50% y el incremento del riesgo es dependiente de la edad.
- Si se encuentran otros afectados en el árbol familiar, la penetrancia reducida y la expresión variable de la enfermedad determinan la posibilidad de que los hermanos estén en riesgo aun cuando los padres del afectado no muestren signos de la enfermedad.

#### Descendencia del afectado

- Los hijos de un afectado presentan un riesgo del 50% de heredar la mutación. Debido a que existe penetrancia reducida, los que tengan la mutación pueden tener o no expresión de la enfermedad.
- Es importante informar al paciente, sobre todo antes de realizar un estudio genético para diagnóstico presintomático, que al presente no hay manera de predecir si el individuo que

tiene la mutación va a presentar la enfermedad o tendrá penetrancia reducida.

### Otros familiares

Si uno de los padres del propósito es afectado, en su rama familiar (materna o paterna, según el caso) habrá más familiares en riesgo.

### Consideraciones en familias con una mutación aparentemente de novo

Cuando ninguno de los padres del afectado con una condición autosómica dominante tiene la mutación causante de la enfermedad, se presume que se trata de una mutación que aparece por primera vez (*de novo*) en la familia. Sin embargo, antes de concluir que este es el caso conviene excluir explicaciones no médicas, como la paternidad alternativa, adopción no informada, donación de gametos en reproducción asistida.

La identificación de los familiares en riesgo es importante para iniciar el seguimiento adecuado con evaluación por imágenes (ecocardiograma, resonancia magnética, tomografía) de la aorta ascendente. La variabilidad en la edad de presentación hace necesario el inicio de controles a edad temprana. Se recomienda iniciar controles con ecocardiograma en niños a partir de los 6-7 años, a menos que hubiera antecedente familiar de enfermedad aórtica a edad más temprana. Los familiares en riesgo con una evaluación inicial normal pueden tener controles espaciados cada dos o más años.<sup>(31)</sup>

### Enfermedades genéticamente relacionadas con aneurisma y disección de la aorta torácica familiar

**Marfan.** Se han descrito mutaciones de *FBN1* en casos familiares de TAAD; aunque estas personas no cumplen criterios diagnósticos de Marfan, pueden tener algunos signos esqueléticos como escoliosis, deformidades del *pectus* y dolicoeste-nomelia.

**Loeys-Dietz.** Mutaciones de *TGFBR1* y *TGFBR2* están asociadas con el síndrome de Loeys-Dietz, que se caracteriza por aneurismas arteriales, disección y tortuosidad, dismorfias craneofaciales (fisura palatina, hipertelorismo

ocular y craniosinostosis); las familias con TAAD por causa de mutación en *TGFBR1* o *TGFBR2* no presentan las características sindrómicas de Loeys-Dietz.<sup>(10, 12, 32)</sup>

**Aneurisma-osteoartritis.** Se han identificado mutaciones de *SMAD3* en familias con TAAD y tortuosidad arterial, dismorfias y osteoartritis prematura.

## Síndrome de Marfan

### Diagnóstico clínico

El SM es un trastorno del tejido conectivo relativamente común que afecta a 1 en 5.000 personas en todo el mundo.

El diagnóstico se define clínicamente y se basa en la historia familiar del paciente, en la observación de características específicas en múltiples órganos y sistemas y en el estudio molecular del gen de la fibrilina (*FBN1*).

*El diagnóstico del síndrome de Marfan se define clínicamente. Se apoya en la historia familiar del paciente, la observación de las características específicas en múltiples órganos y sistemas y en el estudio molecular del gen de la fibrilina (FBN1).*

Es una condición que se presenta con características muy variables. Cuando *a priori* se hace diagnóstico de SM, puede haber muchas características comunes a otras condiciones y algunas incluso comunes en la población general. Por lo tanto, es muy importante realizar una evaluación cuidadosa y hacer una distinción diagnóstica precisa, ya que el diagnóstico de certeza hace una gran diferencia en la conducta terapéutica para el paciente y su familia.

Algunas personas muestran las características clásicas del síndrome y el diagnóstico definitivo se puede hacer en la primera consulta. Sin embargo, otras veces muestran características que lo sugieren, pero se requieren estudios adicionales (p. ej., biomicroscopia óptica) o del estudio molecular (análisis de ADN) para arribar a un diagnóstico definitivo.

Los criterios revisados para el diagnóstico del SM<sup>(8)</sup> integran información de diversas fuentes:

historia familiar, antecedentes personales (examen físico detallado, evaluación oftalmológica con lámpara de hendidura y ecocardiograma u otras formas de imagen cardiovascular). Hallazgos como la dilatación de la raíz aórtica o *ectopia lentis* se sopesan y se agrupan para determinar un “puntaje sistémico” que contribuye al diagnóstico (Cuadro 2).

Dada la herencia autosómica dominante de este síndrome, cuando un paciente tiene historia familiar compatible, el número de hallazgos físicos necesarios para establecer el diagnóstico es menor, ya que pueden ser excluidos muchos diagnósticos diferenciales.

**En presencia de historia familiar positiva para SM** (según los criterios descriptos), el diagnóstico se puede establecer en los siguientes escenarios:

- *Ectopia lentis*.
- Puntaje sistémico  $\geq 7$ .
- Dilatación de la raíz aórtica ( $Z$ -score  $\geq 2,0$  en pacientes  $\geq 20$  años o  $\geq 3,0$  en  $< 20$  años).

**En ausencia de historia familiar de SM**, el diagnóstico puede establecerse en cuatro situaciones:

- Dilatación de la raíz aórtica ( $Z$ -score  $\geq 2,0$ ) y uno de los siguientes:

Característica	Valor
Signo de la muñeca o del pulgar	1
Ambos signos de la muñeca y el pulgar	3
<i>Pectus carinatum</i>	2
<i>Pectus excavatum</i> o asimetría del tórax	1
Deformidad del retropié ( <i>hindfoot deformity</i> )	2
Pie plano ( <i>pes planus</i> )	1
Neumotórax	2
Ectasia dural	2
<i>Protrusio acetabuli</i>	2
Segmentos corporales superior/inferior menores y envergadura/talla mayores	1
Escoliosis o cifosis toracolumbar	1
Reducción de la extensión de los codos	1
Tres de 5 dismorfias faciales	1
Estrías en la piel	1
Miopía	1
Prolapso mitral	1

**Cuadro 2.** Cálculo del puntaje sistémico (<http://www.marfan.org/dx/score>)

- *Ectopia lentis*.
- Variante patogénica de *FBN1*.
- Puntaje sistémico  $\geq 7$ .
- *Ectopia lentis* y estudio molecular con variante patogénica de *FBN1* previamente asociada con dilatación aórtica en la literatura.

Para tener en cuenta:

1. El tamaño de la aorta se debe estandarizar a la edad y superficie corporal para una interpretación precisa. Un  $Z$ -score  $\geq 2,0$  indica un valor de percentil 95 o mayor, mientras que un  $Z$ -score  $\geq 3,0$  determina un valor igual o mayor del 99. Las referencias para realizar los cálculos están disponibles en el sitio web de la *National Marfan Foundation*.
2. Cualquiera de los siguientes resultados del estudio molecular del gen *FBN1* permite inferir causalidad en el diagnóstico de SM:
  - Variante patogénica con evidencia de segregación en familias afectadas con SM (idealmente  $n \geq 6$  meiosis).
  - Mutación *de novo* (en ausencia de enfermedad en los padres y paternidad confirmada) de las siguientes categorías:
    - Sin sentido.
    - Deleción o inserción con o sin conservación del marco de lectura.
    - Mutación en sitio de *splicing* que altera el *splicing* del transcrito primario.
    - Mutación con cambio de sentido que genera o destruye un residuo cisteína, o afecta residuos conservados de la región *EGF-like* de la proteína fibrilina.
  - Pueden utilizarse estudios indirectos de segregación para inferir herencia de una variante asociada si se observa en  $n \geq 6$  meiosis cuando no se cuenta con la posibilidad de un estudio directo como la secuenciación génica de *FBN1*.
3. En ausencia de características clínicas específicas de los síndromes de **Shprintzen-Goldberg**, **Loeys-Dietz** o **Ehlers-Danlos tipo vascular**, estarían indicados el estudio bioquímico de colágeno y/o el estudio molecular de los genes *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFB2*, o *COL3A1*.

Dado que las múltiples características del SM pueden aparecer con la edad (fenotipo dinámico), no es aconsejable establecer diagnósticos alternativos definitivos antes de los 20 años en caso de que existan criterios compatibles pero insuficientes. En estas circunstancias, los principales autores sugieren lo siguiente:

- Usar el término **“trastorno no específico del tejido conectivo”** si el puntaje sistémico es  $< 7$  y/o las mediciones de la aorta son limítrofes ( $Z$ -score  $< 3$ ) en ausencia de estudio molecular del gen *FBN1*; este término se sugiere hasta encontrar en las evaluaciones ecocardiográficas de seguimiento una dilatación de la raíz aórtica ( $Z$ -score  $\geq 3$ ).
- Si una variante patogénica del gen *FBN1* se identifica en un caso único o familiar pero la raíz aórtica tiene un  $Z$ -score  $< 3,0$ , aplica el término **“potencial SM”** hasta que la dilatación cumpla el criterio umbral.

### Ojos

La miopía es la afectación ocular más frecuente en los pacientes con SM; a menudo se presenta con progresión rápida en la infancia. La subluxación del cristalino (*ectopia lentis*) es una característica cardinal del SM, pero ocurre solo en el 60% de los afectados. Este diagnóstico se obtiene con el examen de lámpara de hendidura con dilatación máxima de las pupilas. El globo ocular es elongado y la córnea puede ser plana. Los pacientes con SM tienen un riesgo mayor de desprendimiento de retina, glaucoma y formación precoz de cataratas.

---

*La miopía es la afectación ocular más frecuente en los pacientes con síndrome de Marfan y puede ser rápidamente progresiva en la infancia. La subluxación del cristalino (ectopia lentis) es una característica cardinal del síndrome, pero ocurre solo en el 60% de los afectados.*

---

### Sistema esquelético

La afectación se caracteriza por crecimiento lineal excesivo de los huesos largos e hiperlaxitud articular. Los miembros son desproporcionadamente largos en relación con el tronco (dolicoestenome-

lia), lo que determina una envergadura mayor que la talla y una desproporción entre los segmentos corporales superior e inferior. El sobrecrecimiento de las costillas puede empujar el esternón y llevar a *pectus excavatum* o *pectus carinatum*. La escoliosis es común y de grado leve a grave y progresiva. La combinación de dedos largos (aracnodactilia) y la laxitud articular determinan la existencia de los signos del pulgar y la muñeca. Paradójicamente, algunos pacientes muestran limitación articular, especialmente en los codos y las manos. En los pies, lo más frecuente es el pie plano, pero también puede encontrarse un arco exageradamente marcado, pie cavo. El acetábulo de la cadera puede ser anormalmente profundo y tener signos de erosión articular (*protrusio acetabuli*). Todos los signos esqueléticos pueden desarrollarse durante la niñez y tienden a progresar en los periodos de crecimiento rápido.

---

*La afectación esquelética en el síndrome de Marfan se caracteriza por crecimiento lineal excesivo de los huesos largos e hiperlaxitud articular, aunque puede existir limitación articular en los codos y las manos. Los miembros son desproporcionadamente largos en relación con el tronco, lo que determina una envergadura mayor que la talla. Puede existir pectus excavatum, pectus carinatum, aracnodactilia y protrusio acetabuli.*

---

### Características faciales

Facies larga y angosta, enoftalmos, hipoplasia del hueso malar, hendiduras palpebrales descendentes y micrognatia. En algunos pacientes puede presentarse también paladar ojival asociado con malposición dentaria.

---

*La facies en el síndrome de Marfan es larga y angosta, con enoftalmos, hipoplasia del hueso malar, hendiduras palpebrales descendentes y micrognatia. Pueden presentarse también paladar ojival y malposición dentaria.*

---

### Talla

Es importante aclarar que los pacientes con SM no son necesariamente altos según los estándares

poblacionales. Pueden ser altos en comparación con el objetivo genético familiar.<sup>(33)</sup>

*Los pacientes con síndrome de Marfan no son necesariamente altos según los estándares poblacionales. Pueden ser altos en comparación con el objetivo genético familiar.*

### Cardiovascular

La afectación cardiovascular es la mayor causa de morbimortalidad en los pacientes con SM.

Las manifestaciones cardiovasculares incluyen dilatación de la aorta a nivel de los senos de Valsalva, predisposición a la disección y rotura aórtica, prolapso de la válvula mitral con o sin insuficiencia, prolapso tricúspide, dilatación de la arteria pulmonar proximal.

La dilatación aórtica tiende a progresar con el tiempo. El examen histológico muestra fragmentación de fibras elásticas, pérdida de elastina, acumulación de material amorfo en la media. Este cuadro de “necrosis quística de la media” no distingue SM de otras causas de dilatación aórtica. La instauración y el progreso de la dilatación es altamente variable. Es extremadamente raro que suceda en la infancia temprana.

La disfunción valvular puede causar sobrecarga, con dilatación y falla del ventrículo izquierdo. Asimismo, el prolapso mitral con insuficiencia cardíaca es una de las principales causas de morbimortalidad –y el motivo más frecuente de cirugía– en niños que presentan las formas graves del síndrome. En la mayoría de los pacientes, el prolapso mitral muestra un progreso lento o ninguno con la edad.

Con un manejo adecuado de las manifestaciones cardiovasculares, un paciente con SM tiene una expectativa de vida similar a la de la población general.

*Las manifestaciones cardiovasculares incluyen dilatación de la aorta a nivel de los senos de Valsalva, predisposición a la disección y rotura aórtica, prolapso de la válvula mitral con o sin insuficiencia, prolapso tricúspide, dilatación de la arteria pulmonar proximal. Con un manejo adecuado de las manifestaciones cardiovasculares, la expectativa de vida puede ser similar a la de la población general.*

### Diagnóstico molecular: estudio genético

La secuenciación del gen *FBN1* es actualmente el método de preferencia para el diagnóstico molecular del SM (Cuadro 3).

*FBN1* es el único gen asociado con el fenotipo clásico del SM.

El estudio molecular de 93 pacientes con las características clásicas del SM identificó variantes patogénicas del gen *FBN1* en 86 (93%) de los casos.<sup>(8, 9)</sup>

La secuenciación del gen puede revelar variantes benignas, probablemente benignas o de significado incierto. Las variantes patogénicas (causales del fenotipo sindrómico) incluyen deleción o duplicación intragénica, mutaciones sin sentido, de cambio de sentido y de cambio del sitio de *splicing*; es importante conocer que las deleciones o duplicaciones exónicas o de todo el gen **no son detectables** por esta técnica.

Los estudios que identifican las deleciones/duplicaciones no detectables por la técnica de secuenciación son: reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa, *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA), *microarray* cromosómico (CMA) que incluya este segmento.

El estudio de ligamiento puede ser útil en algunas familias, pero su aplicación es limitada.

Gen	Método	Proporción de pacientes con variante patogénica detectable por el método
<i>FBN1</i>	Secuenciación génica	~ 70-93%
	Análisis de duplicación/deleción	Desconocido

◀ **Cuadro 3.** Resumen de estudios genéticos en el síndrome de Marfan

### Métodos basados en proteína: análisis inmunohistoquímico de la fibrilina-1

Con el cultivo de fibroblastos dérmicos es posible encontrar anomalías en la expresión de la fibrilina-1 en la mayoría de los casos de SM. Pero este método requiere un laboratorio especializado con experiencia en su realización y en la interpretación de los resultados.

### Estrategia de estudio

En la mayoría de los casos, el examen clínico detallado, el estudio imagenológico de la aorta y estudios complementarios oftalmológicos serán suficientes para llegar a un diagnóstico específico más probable. Luego, la confirmación última es molecular cuando es posible el estudio del gen *FBN1*.

Cuando el examen físico y los estudios complementarios no son suficientes para una hipótesis sindrómica, la aplicación de estudio molecular simultáneo de múltiples genes conlleva mayor probabilidad de interpretación errónea de variantes de significado incierto.

---

*En la mayoría de los casos, el examen clínico detallado, el estudio imagenológico de la aorta y estudios complementarios oftalmológicos serán suficientes para llegar a un diagnóstico específico más probable. Luego, la confirmación última es molecular cuando es posible el estudio del gen *FBN1*.*

---

**Para establecer/confirmar un diagnóstico:** El diagnóstico se establece en base a los criterios clínicos. Aun en presencia de una mutación patogénica de *FBN1* asociada con SM el diagnóstico recae en los aspectos clínicos (véase Cuadro 1).

**Estudio molecular de *FBN1*.** La estrategia más común es la secuenciación del gen en un paciente con sospecha clínica de SM, seguido del estudio para detectar deleciones/duplicaciones si la secuenciación es negativa.

**Estudio de panel de genes.** En general, se ofrecen estudios simultáneos de múltiples genes asociados con los síndromes de Marfan / Loeys-Dietz / aneurisma y disección de la aorta torácica

familiar (véase Diagnósticos diferenciales). Los paneles varían en método y en genes incluidos.

### Asesoramiento genético

El modo de herencia del SM es autosómico dominante.

El riesgo para los familiares depende de la afectación de los padres del propósito. En aproximadamente el 75% de los casos existe historia familiar de SM. Otros familiares pueden saber que tienen SM, o pueden desconocerlo debido a una falta de identificación de los signos y síntomas o incluso debido a muerte precoz.

En un 25% se trata verdaderamente del primer caso familiar o mutación *de novo*.

Es apropiado en todos los casos el estudio de los padres del paciente en búsqueda de manifestaciones propias del SM con una evaluación clínica minuciosa y un ecocardiograma. El estudio genético de ambos padres es posible cuando la mutación familiar es conocida.

El asesoramiento para la descendencia del afectado implica conocer el riesgo del 50% de heredar la condición en cada embarazo, independientemente del sexo.

---

*Una mujer con síndrome de Marfan tiene un 50% de probabilidad de transmitir la enfermedad a su descendencia, independientemente del sexo.*

---

La penetrancia reportada hasta ahora es del 100% para las variantes patogénicas de *FBN1*, lo que significa que cada persona que herede el gen mutado tendrá SM, a pesar de que la gravedad del espectro de manifestaciones clínicas no es predecible.

---

*La penetrancia para las variantes patogénicas de *FBN1* del síndrome de Marfan es del 100%, lo que significa que cada persona que herede el gen mutado tendrá síndrome de Marfan, a pesar de que la gravedad del espectro de manifestaciones clínicas es impredecible.*

---

El SM es una condición en la que son conocidas las posibles complicaciones que el paciente puede presentar a lo largo de la vida. Sin embargo,

a pesar de la gran variabilidad clínica, cada paciente debe ser informado claramente acerca de las cuestiones más relevantes del cuidado médico.

En todos los casos son muy necesarios el apoyo psicológico y el acompañamiento integral del equipo médico.

Es apropiado ofrecer asesoramiento genético (incluyendo riesgos para la descendencia, tratamientos, prevención primaria y secundaria de las complicaciones, opciones reproductivas) a todos los afectados.

Consideraciones en familiares con mutación aparentemente *de novo*: cuando ninguno de los padres del afectado con una condición autosómica dominante tiene evidencia clínica del síndrome o la variante patogénica, es probable que el afectado tenga una mutación *de novo*. Sin embargo, hay explicaciones no médicas posibles, como la paternidad alternativa o maternidad (p. ej., con técnicas de reproducción asistida) o también adopción no informada.

El detalle del manejo médico, quirúrgico y el seguimiento correspondiente a cada síndrome queda fuera del alcance de este capítulo.

## Referencias

(La bibliografía en negrita es la que los autores destacan como lectura complementaria al texto. Se encuentra a su disposición en nuestra biblioteca o a través de [www.sac.org.ar](http://www.sac.org.ar) [tres, sin cargo]).

- Hoyert DL, Arias E, Smith BL, Murphy SL, Kochanek KD. Deaths: final data for 1999. *Natl Vital Stat Rep* 2001;49:1-113.
- Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study. *J Vasc Surg* 1997;25:506-11.
- Milewicz DM, Chen H, Park ES, Petty EM, Zaghi H, Shashidhar G, et al. Reduced penetrance and variable expressivity of familial thoracic aortic aneurysms/dissections. *Am J Cardiol* 1998;82:474-9.
- Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK. Aortic diameter > or = 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 2007;116:1120-7.**
- Coady MA, Davies RR, Roberts M, Goldstein LJ, Rogalski MJ, Rizzo JA, et al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Arch Surg* 1999;134:361-7.
- Albornoz G, Coady MA, Roberts M, Davies RR, Tranquilli M, Rizzo JA, Elefteriades JA. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections- incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1400-5.
- Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, Elefteriades JA. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg* 2002;73:17-27.
- Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37:275-81.
- Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006;355:788-98.**
- Tran-Fadulu V, Pannu H, Kim DH, Vick GW, Lonsford CM, Lafont AL, et al. Analysis of multigenerational families with thoracic aortic aneurysms and dissections due to TGFBR1 or TGFBR2 mutations. *J Med Genet* 2009;46:607-13.
- Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet* 2007;39:1488-93.
- Pannu H, Fadulu VT, Chang J, Lafont A, Hasham SN, Sparks E, et al. Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation* 2005;112:513-20.
- Glancy DL, Wegmann M, Dhurandhar RW. Aortic dissection and patent ductus arteriosus in three generations. *Am J Cardiol* 2001;87:813-5.
- Khau Van Kien P, Wolf JE, Mathieu F, Zhu L, Salve N, Lalande A, et al. Familial thoracic aortic aneurysm/dissection with patent ductus arteriosus: genetic arguments for a particular pathophysiological entity. *Eur J Hum Genet* 2004;12:173-80.
- Khau Van Kien P, Mathieu F, Zhu L, Lalande A, Betard C, Lathrop M, et al. Mapping of familial thoracic aortic aneurysm/dissection with patent ductus arteriosus to 16p12.2-p13.13. *Circulation* 2005;112:200-6.
- Zhu L, Vranckx R, Van Kien PK, Lalande A, Boisset N, Mathieu F, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet* 2006;38:343-9.
- Guo DC, Papke CL, Tran-Fadulu V, Regalado ES, Avidan N, Johnson RJ, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and Moyamoya disease, along with thoracic aortic disease. *Am J Hum Genet* 2009;84:617-27.
- Milewicz DM, Østergaard JR, Ala-Kokko LM, Khan N, Grange DK, Mendoza-Londono R, et al. De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multi-

- systemic smooth muscle dysfunction. *Am J Med Genet A* 2010;152A:2437-43.
19. Loscalzo ML, Goh DL, Loeys B, Kent KC, Spevak PJ, Dietz HC. Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance. *Am J Med Genet A* 2007;143A:1960-7.
  20. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Magnusson KP, Grétarsdóttir S, Steinhórsdóttir V, Manolescu A, Jones GT. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat Genet* 2008;40:217-24.
  21. Gretarsdottir S, Baas AF, Thorleifsson G, Holm H, den Heijer M, de Vries JP, et al. Genome-wide association study identifies a sequence variant within the DAB2IP gene conferring susceptibility to abdominal aortic aneurysm. *Nat Genet* 2010;42:692-7.
  22. Tilson MD, Seashore MR. Fifty families with abdominal aortic aneurysms in two or more first-order relatives. *Am J Surg* 1984;147:551-3.
  23. van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, Roos-Hesselink JW, de Graaf BM, Verhagen JM, Hoedemaekers YM. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet* 2011;43:121-6.
  24. Hahn RT, Roman MJ, Mogtader AH, Devereux RB. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:283-8.
  25. 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.
  26. Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Scherer S, Liu Y, Presley C, et al. MYH11 mutations result in a distinct vascular pathology driven by insulin-like growth factor 1 and angiotensin II. *Hum Mol Genet* 2007;16:2453-62.
  27. Francke U, Berg MA, Tynan K, Brenn T, Liu W, Aoyama T, et al. A Gly1127Ser mutation in an EGF-like domain of the fibrillin-1 gene is a risk factor for ascending aortic aneurysm and dissection. *Am J Hum Genet* 1995;56:1287-96.
  28. Milewicz DM, Michael K, Fisher N, Coselli JS, Markello T, Biddinger A. Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. *Circulation* 1996;94:2708-11.
  29. Wang L, Guo DC, Cao J, Gong L, Kamm KE, Regalado E, et al. Mutations in myosin light chain kinase cause familial aortic dissections. *Am J Hum Genet* 2010;87:701-7.
  30. Regalado ES, Guo DC, Villamizar C, Avidan N, Gilchrist D, McGillivray B, et al. **NHLBI GO Exome Sequencing Project. Exome sequencing identifies SMAD3 mutations as a cause of familial thoracic aortic aneurysm and dissection with intracranial and other arterial aneurysms. *Circ Res* 2011;109:680-6.**
  31. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Eagle KA. **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. *Circulation* 2010;121:e266-e369.**
  32. Law C, Bunyan D, Castle B, Day L, Simpson I, Westwood G, Keeton B. Clinical features in a family with an R460H mutation in transforming growth factor beta receptor 2 gene. *J Med Genet* 2006;43:908-16.
  33. Erkula G, Jones KB, Sponseller PD, Dietz HC, Pyeritz RE. Growth and maturation in Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 2002;109:100-15.