



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

“Caracterización clínica de Pacientes con Dilatación  
Aórtica Aislada”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA

**PEDIATRÍA**

PRESENTA

**Dr. Miguel Ángel Ramos Soriano**

Director de Tesis: Dra. Begoña Segura Stanford

Dra. en C. Rocío Sánchez Urbina



Una firma manuscrita en tinta negra, que parece ser la del Dr. Miguel Ángel Ramos Soriano.

Ciudad de México, Febrero 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## FIRMAS

---

Dr. Rebeca Gómez-Chico Velasco

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez



---

Dr. Begoña Segura Stanford

Médico Adscrito al Departamento de Cardiología

Hospital Infantil de México Federico Gómez



---

Dra. en C. Rocío Sánchez Urbina

Investigador en Ciencias Médicas "C"

Laboratorio de Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental

Ciudad de México, Febrero 2019

## **DEDICATORIAS.**

Dedico esta tesis a mis Padres María Magdalena Soriano Osnaya y Miguel Ángel Ramos Cuenca por su apoyo incondicional durante todos mis años de estudio; así como a mis hermanas Ángela y Ana, que han estado para mí en los momentos más difíciles siempre con una sonrisa para alentarme a seguir adelante con mis sueños.

Pero principalmente este logro es para mis abuelos Clemencia y Benigno, que desde pequeño me han enseñado mucho sobre la vida y sobre no darse por vencido. Toda su comprensión, su amor para poder llegar hasta donde estoy ahora.

Agradezco por todo el apoyo, enseñanza y paciencia, así como reconocer la calidad profesional y humana de mis tutoras, Dra. Begoña Segura y Dra. Rocío Sánchez, por darme la oportunidad de realizar este proyecto y ayudar en su desarrollo y finalización.

Miguel Ángel Ramos Soriano.

# ÍNDICE

	<b>Página</b>
1. RESUMEN.....	5.
2. INTRODUCCION .....	7
2. ANTECEDENTES .....	8
3. MARCO TEÓRICO .....	12.
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	16.
5. HIPOTESIS.....	16.
6. JUSTIFICACIÓN.....	17.
7. OBJETIVOS.....	17.
8. MATERIAL Y MÉTODO .....	18.
Diseño de estudio .....	18.
Criterios de selección.....	18.
Descripción de variables .....	20.
Descripción del método.....	20.
9. ANALISIS.....	22.
10. CONSIDERACIONES ETICAS .....	22.
11. RESULTADOS.....	23.
12. DISCUSION.....	28.
13. CONCLUSIONES .....	30.
14. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	30.
15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	31.
16. BIBLIOGRAFÍA.....	32.
17. ANEXOS.....	34.

## **Resumen**

**Introducción:** Las enfermedades aórticas son una causa importante de morbilidad y mortalidad. Aunque existen complicaciones que pueden ser tratables, como es el síndrome aórtico y la ruptura aórtica, suelen ser asintomáticos y sin anomalías durante la exploración física, presentando un reto para la sospecha y el diagnóstico clínico. La enfermedad aneurismática de la aorta se describió por primera vez en el papiro de Ebers en el año 2000 A.C. La prevalencia general de aneurismas aórticos en la población estadounidense es de 10% en pacientes adultos y se dividen acorde a su localización en torácicos y abdominales. En los últimos años se ha determinado que la dilatación de la aorta, no solo se puede presentar asociado a síndromes, como los ya conocidos síndromes de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz y síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, entre otros; sino que también pueden presentarse de forma aislada en el 20 al 25% de los casos y con 20% de afectación familiar en familiares de primer grado.

**Objetivo:** Determinar las características clínicas de pacientes con aneurisma aórtico no sindrómico.

**Material y métodos:** Se realizó revisión de expedientes clínicos de los pacientes con antecedente de presentar dilatación aórtica en ecocardiograma previamente realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se buscaron nombre completo de paciente, edad, lugar de origen y sexo; así como características físicas que estén asociadas con enfermedades del tejido conectivo. Exploración física que ha sido registrada en el expediente clínico para valoración de las características clínicas concordantes con Síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos y Loeys-Dietz apoyándose en las hojas de criterios de exclusión desarrolladas para el estudio. Biopsia de piel en pacientes previa aceptación del padre o tutor, para el procedimiento la cual se procesa en el departamento de patología.

**Resultados:** Se captaron 30 pacientes con diagnóstico de dilatación aórtica de presentación no sindrómica o “aislada”, con edades entre los 4 meses a 15 años de vida. De los cuales 8 de ellos fueron excluidos. Dilatación aórtica con predominio en la región ascendente y de la raíz aórtica en el 40% de los casos. Las características clínicas observadas en la valoración de los pacientes fueron: hiperlaxitud articular, seguida de

dolicocefalia, paladar alto y alteraciones del tórax anterior. Estudio histopatológico se les detectó diselastosis.

**Conclusiones:** Los pacientes con diagnóstico de dilatación aórtica presentan alteraciones de tejido conectivo. Es importante impulsar un plan de abordaje adecuado para los pacientes que presenten características clínicas sugestivas de enfermedad de la colágena, involucrando servicios como cardiología, dermatología, ortopedia y genética.

**Palabras clave:** *Dilatación aórtica, Síndrome de Marfan, Síndrome Ehlers-Danlos, Síndrome Loeys-Dietz.*

## **Introducción**

Las enfermedades aórticas son causa importante de morbilidad y mortalidad. Aunque existen complicaciones que pueden ser tratables, como es el síndrome aórtico y la ruptura aórtica, suelen ser asintomáticos y sin anormalidades durante la exploración física, presentando un reto para la sospecha y el diagnóstico clínico<sup>1</sup>. La enfermedad aneurismática de la aorta se describió por primera vez en el papiro de Ebers en el año 2000 A.C. <sup>33</sup>, aunque el término provenga de la palabra griega aneurisma, que significa ensanchar o dilatar. Posteriormente fue Galeno quien hizo la primera descripción de esta patología: “cuando las arterias se encuentran ensanchadas se produce el aneurisma, si se lesiona sangrará profusamente y es difícil contener la hemorragia”<sup>18</sup>.

Los síndromes aórticos agudos engloban al aneurisma aórtico, la disección aórtica, el hematoma intramural y la úlcera aórtica sintomática, así como lesiones traumáticas <sup>3</sup>. De las anteriores patologías, nos enfocamos en los aneurismas aórticos, con una prevalencia general de aneurismas aórticos en la población estadounidense del 10% en pacientes adultos <sup>17</sup> y se dividen acorde a su localización en torácicos y abdominales<sup>2</sup>.

## Antecedentes

Dilatación aórtica familiar no sindrómica o “aislada”.

En los últimos años se ha determinado que la dilatación de la aorta, no solo se puede presentar asociado a síndromes, como los ya conocidos síndromes de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz y síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, entre otros; sino que también pueden presentarse de forma aislada en el 20 al 25% de los casos y con 20% de afectación familiar en familiares de primer grado <sup>17</sup>. Los genes afectados para la dilatación de la aorta de forma aislada pueden ser los mismos que en las presentaciones sindrómicas como *FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGB2*, *TGB3*, *MFAP5*, *COL3A1* o genes que tienen que ver con contracción de músculo liso o de componentes del cito esqueleto como *ACTA2*, *MYH11*, *MYLK*, *PRKG1*, *MAT2A*, *NOTCH1*, *EFEMP2*, *SKI*, *SLC2A10*, *SMAD3*, *LTP2*, *ADAMTSL4*, *PLOD*, *JAG1*<sup>19, 20, 21</sup>.

Estas condiciones secundarias a mutaciones en un solo gen, puede afectar otras arterias, con herencia autosómico dominante con expresividad variable y penetrancia incompleta; esta última permite que pueda saltar una generación la presentación del cuadro <sup>20,21</sup>.

En el caso de pacientes con aneurisma aórtico de presentación aislada, se han identificado ocho genes como causa (*MYH11*, *ACTA2*, *MLCK*, *PRKG1*, *MAT2A*, *SLC2A10*, *NOTCH1*, *GATA5*), de los cuales cuatro se asocian a alteraciones en la contractilidad muscular (*MYH11*, *ACTA2*, *MLCK*, *PRKG1*) <sup>19, 20, 21</sup>. El gen *MYH11* codifica la cadena pesada de miosina 11, el cual genera una alteración temprana en la elasticidad de la pared aórtica. Se tiene la hipótesis de que esta patología se debe a una desregulación del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (ILGF1) y la angiotensina II. Menos del 1% de pacientes con dilatación aórtica “aislada” se deben a mutaciones en este gen <sup>19, 20, 21</sup>. *ACTA2* es un gen que codifica la isoforma *smc* de  $\alpha$ -actina, mutaciones en el gen afectan la polimerización del filamento de actina generando inestabilidad del mismo. La penetrancia familiar de la aortopatía es del 50%, pero los pacientes con genotipo heterocigoto tienen mayor riesgo de presentar enfermedad coronaria, infarto, *livedo reticularis* y enfermedad de Moyamoya, y entre el 12-21% de casos de dilatación aórtica “aislada son causadas por mutaciones en este gen<sup>19, 20, 21</sup>. Mutaciones en el gen *MLCK* que codifica la cinasa de cadena ligera de miosina específica de la célula de músculo liso vascular, se encuentran en menos de 1% de los casos de aneurisma aórtico “aislado”. Esta cinasa regula la contracción del músculo liso, ya que se une a la

calmodulina y posteriormente fosforila la cadena ligera de miosina <sup>20</sup>. El gen *PRKG1* codifica una proteína-quinasa dependiente de guanosina monofosfato cíclica, la cual favorece la relajación del músculo liso vascular por medio de la fosforilación de la cadena ligera de miosina. El fenotipo aórtico se asocia a tortuosidad arterial e hipertensión <sup>20,21</sup>. El modo de transmisión es autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable <sup>23</sup>.

Recientemente dos genes han sido implicados en la patogénesis de aneurisma aórtico de presentación “aislada”, uno de ellos el *MFAP5* que codifica un componente de la matriz extracelular conocido como MAGP-2, el cual interactúa con fibras de elastina y del sistema microfibrilar; la pérdida de función puede afectar la función estructural de los vasos sanguíneos al alterar la organización de la matriz extracelular, llevando a dilatación y disección aórtica <sup>20,28</sup>. El segundo es *MAT2A* que codifica para la adenosiltransferasa II alfa de metionina (MAT IIa). Esta alteración genera aumento de estrés oxidativo a nivel de la matriz extracelular, lo que conlleva a lesión en la pared de la aorta, favoreciendo la presencia de dilatación y disección<sup>29</sup>. Se ha encontrado en dos familias, en una de ellas se ha encontrado asociación con válvula aórtica bicúspide <sup>20</sup>.

La mutación en los dos alelos del gen *SLC2A10* (OMIM #208050), provoca un desorden del tejido conectivo con herencia autosómica recesiva <sup>25</sup>. Puede generar síndrome de tortuosidad arterial, que puede ser letal en la infancia, debido a estenosis pulmonar. Como su nombre lo sugiere genera tortuosidad arterial incluida la aorta. Sin embargo, existe una pequeña predisposición a dilatación y disección <sup>25</sup>. Mutaciones del gen favorecen la codificación de GLUT10, que es un transportador de membrana que favorece la entrada de glucosa a la célula, por medio de la señalización de la vía TGF- $\beta$ , que está implicado en el desarrollo de la pared arterial <sup>21</sup>.

El gen *MYLK* que codifica a la proteína *MLCK* (*Cinasa de cadena ligera de miosina*), la cual tiene función en el mecanismo de unión actina-miosina que forma parte del proceso de contracción muscular <sup>32</sup>. Se ha observado una degeneración medial de la aorta, caracterizada por incremento de proteoglicano y, adelgazamiento y fragmentación de fibras elásticas; características que se observan en pacientes con mutación en el gen *MYH11* <sup>32</sup>.

El gen *EFEMP2* se ha asociado a aneurisma aórtico en aorta ascendente, con modo de herencia autosómico recesivo. Mutaciones en el gen están asociada a cutis laxa, que

alteran la estabilidad y secreción de fibulina-4 lo cual conlleva a un defecto en la elastogenesis al modificar la composición de la matriz extracelular <sup>22</sup>.

La expresión del gen *PLOD2* es considerado un marcador fibrótico, desde que está presente en varios tejidos cicatrizales y en fibroblastos *in vitro* expuestos a citoquinas profibróticas como TGFβ1 <sup>24</sup>. Aunque se desconoce la patogénesis por la cual genera el aneurisma aórtico, se cree que es por la vía de expresión de TGFβ1, en cual están relacionados los genes *SMAD3*, *TGFBR1*, *TGFBR2*<sup>24</sup>.

El gen *SKI* es un co-represor que regula de forma negativa la señalización de TGF-β dependiente del gen *SMAD*. La alteración en la señalización de TGF-β se ha implicado en la patogénesis del aneurisma sintromico; junto con fibrilina-1 son reconocidos como reguladores de la señalización TGF-β <sup>26</sup>. Mutaciones del gen se asocian al síndrome Shprintzen- Goldberg (OMIM # 182212) que un desorden de tejido conectivo sistémico que incluye manifestaciones craneofaciales (craneosinostosis), esqueléticas, dérmicas y cardiovasculares que se presentan además en el Síndrome de Marfan y Loey-Dietz, con hallazgos adicionales de retraso mental e hipotonía muscular esquelética severa <sup>26</sup>.

La familia de los genes *ADAMTS* incluye 19 metaloproteasas y 7 proteínas similares a *ADAMTS* (*ADAMTS like protein*, *ADAMTSL*) <sup>27</sup>. La evidencia sugiere que las proteínas *ADAMTS* interactúan con fibrilina -1 para contribuir en el rol estructural y regulador de microfibrilas <sup>27</sup>. Su deficiencia principalmente se manifiesta en área de la zónula e iris, generando el síndrome Ectopia lentis et pupillae (OMIM # 225200). Debido a su interacción con fibrilina-1, se propone que tienen una función de soporte en el proceso de síntesis de microfibrilas.

Otra alteración subestimada asociada a la dilatación aórtica, es la válvula aortica bicúspide. La prevalencia de esta patología se encuentra entre el 7.5 a 70% de todos los pacientes con válvula aortica bicúspide. Históricamente, el desarrollo de dilatación en estos pacientes era considerado secundario a alteración del flujo sanguíneo por la anomalía valvular. Sin embargo existen argumentos que sugieren una causa genética. Se estima que la válvula aortica bicúspide presenta 89% de heredabilidad y la asociación entre alteración valvular y dilatación aortica se ha observado como una variable en la presentación del mismo cuadro familiar, lo que sugiere que ambas patologías son consecuencia de una misma causa genética. Algunos genes como *NOTCH1* y *GATA5* han sido asociados a presentaciones no sindrómicas, pero solo representan una pequeña

proporción de todos los pacientes <sup>20</sup>. *NOTCH1* es un receptor de transmembrana que está implicado en múltiples aspectos del desarrollo vascular, las mutaciones en el gen se encuentra en menos del 5% de los casos de válvula aortica bicúspide <sup>30</sup>. Variantes genéticas en *GATA5*, que es un factor de transcripción crucial en la morfogénesis cardíaca, importante en la diferenciación endocárdica y endotelial <sup>30,31</sup>.

Los aneurismas aórticos torácicos, tienen factores genéticos y hereditarios en edad pediátrica principalmente. El reconocimiento de las etiologías modifica el manejo de los pacientes <sup>2</sup>. Por lo que el diagnóstico clínico y genético cobran mucha importancia, para su atención temprana, disminución de complicaciones y proporciona riesgos de recurrencia en familiares de primer grado.

## Marco teórico

Los aneurismas aórticos torácicos se definen como una dilatación arterial localizada, resultado de una debilidad de la pared (congénita o adquirida) y debe ser mayor al 50% del diámetro normal del vaso. En edades tempranas (infancia), los aneurismas aórticos son asociados a factores genéticos, tienen una incidencia estimada de 6-10 casos en 1000,000pacientes por año y es más frecuente en hombres que en mujeres en una proporción 4:2. Las regiones principalmente afectadas son la aorta ascendente (50%), seguida por la aorta descendente (40%) y el arco aórtico (10%) <sup>17</sup>.

La historia natural de la patología de aneurismas aórticos, depende de su tamaño y debilidad de la pared; la incidencia de ruptura en aneurismas menos de 5 cm es del 1-2%, con una velocidad de progresión de 0.2 cm/año; comparado con aneurismas con diámetro mayor a 5 cm, donde la incidencia de ruptura es de alrededor del 20%, con una velocidad de progresión de la enfermedad de 0.3 a 0.8 cm/año. Siendo la ruptura aortica la treceava causa de muerte en Estados Unidos <sup>16,17</sup>.

La patogénesis se debe a una alteración de los componentes musculares y elásticos de la capa media de los vasos sanguíneos<sup>11</sup>. La porción media de la pared arterial está compuesta por 50 capas de fibras elásticas y células musculares lisas <sup>33</sup>. Las fibras elásticas están organizadas en láminas concéntricas, y el corazón de elastina está rodeado de microfibrilas, las cuales son filamentos compuestos de glicoproteínas llamadas fibrilinas <sup>33</sup>.

La unidad elástica-contráctil es la unidad anatomo-funcional de la túnica media <sup>33</sup> y las células musculares lisas están, compuestas por filamentos de actina y miosina, junto con proteínas reguladoras como la troponina <sup>33</sup>. Alteración en alguno de los componentes de la unidad elástica-contráctil, predispone a la presencia de patologías a este nivel <sup>11</sup>. Se ha asociado a enfermedades como Hipertensión arterial sistémica, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, tabaquismo, aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, sífilis, entre otras <sup>16</sup>. Sin embargo, en la edad pediátrica se asocia a enfermedades de tejido conectivo y a un patrón hereditario<sup>16</sup>. Dentro de las causas en la edad pediátrica están las enfermedades de tejido conectivo, como el Síndrome de Marfan, Síndrome de Ehlers-Danlos, Síndrome de Loeyes-Dietz, Aneurisma y disección aórtica familiar, Enfermedad renal poliquística autosómica dominante, Neurofibromatosis 1, Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y variaciones en el número de copias (CNV) hasta el momento descritas<sup>19, 20</sup>.

## Síndrome de Marfan

El Síndrome de Marfan fue descrito por primera vez hace 100 años por el pediatra francés Antoni Marfan<sup>2</sup>. Es un padecimiento con herencia autosómico dominante (OMIM#154700), secundario a una mutación en el gen *FBN1* que sintetiza la proteína fibrilina 1. Los sistemas principalmente afectados en este padecimiento son el ocular, cardiovascular y esquelético<sup>12</sup>. Presenta expresividad variable en cuanto a su presentación clínica, ya que puede cursar con neumotórax, prolapso de válvula mitral, *ectopia lentis*, miopía, arnodactilia, alteraciones esternales, pie equino varo, ectasia dural, escoliosis o cifosis toraco-lumbar, y características faciales como dolicocefalia, enoftalmos, hipoplasia malar y retrognatia<sup>2, 12</sup>. En estos pacientes a nivel cardiovascular la principal patología es el aneurisma aórtico predominantemente en la región de la raíz. El prolapso de la válvula mitral es frecuente y también se puede encontrar dilatación de arteria pulmonar y prolapso de válvula tricúspide<sup>2</sup>. Para el diagnóstico clínico de este padecimiento, se propuso en 1996 los criterios de Ghent, modificados en 2010, los cuales toman como criterios mayores de diagnóstico *ectopia lentis* y dilatación aórtica, así como score sistémico en el cual un valor mayor a 7 para el diagnóstico<sup>2,9</sup>.

El seguimiento y tratamiento de los pacientes con síndrome de Marfan establece, evitar actividad física, beta bloqueador y control eco cardiográfico frecuente para realizar cirugía aórtica cuando el diámetro de la aorta ascendente alcance 50 mm<sup>2</sup>. Es importante evaluar a la familia de los pacientes con esta enfermedad para reconocer miembros afectados ya que esta patología el 75% de los pacientes son casos familiares REF. El diagnóstico genético (búsqueda de mutaciones en el gen *FBN1*), se realiza para confirmar el diagnóstico y determinar el riesgo de un paciente cuando el diagnóstico es incierto o para realizar un diagnóstico prenatal. Se han encontrado cerca de 2000 mutaciones para el gen *FBN1*, teniendo mutaciones muy variables entre cada familia afectada<sup>1, 4, 9,12</sup>.

## Síndrome Ehlers-Danlos

Fue descrito por primera vez por Hipócrates en el año 400 A.C. Edvard Ehlers, dermatólogo danés, reconoció el síndrome en 1901. En 1908 Henri Alexandre Danlos sugirió que la hiperlaxitud y fragilidad de la piel es la característica cardinal del síndrome<sup>13</sup>. En 1988 se propone una nosología donde se formalizó la nomenclatura de nueve subtipos del síndrome y en 1998 se realizó un nuevo consenso en Francia, donde

se integró una clasificación más sencilla en 6 tipos<sup>13</sup>, en marzo de 2017 fueron descritos como un conjunto de desórdenes hereditarios de tejido conectivo caracterizados por hiperlaxitud de piel, hiperextensión de articulaciones y grados variables de fragilidad dérmica y vasos sanguíneos <sup>5</sup>.

Este padecimiento se dividió en 13 tipos: <sup>5, 8, 14,36</sup>.

- Clásico
- Similar a Clásico
- Vascular
- Hipermovilidad
- Artrocalasia
- Dermatoparaxis
- Cifoescoliosis
- Síndrome Brittle Cornea
- Espondilodisplásico
- Musculocontractural
- Miopático
- Periodontal

Debido a los diferentes tipos de presentaciones clínicas desde alteraciones dérmicas, ortopédicas, oftálmicas, así como alteración a nivel muscular, hematológico y cardiaco. El tipo más relevante en el aspecto cardiovascular es el tipo vascular (Tipo IV), el cual es un trastorno que se hereda de forma autosómica dominante (OMIM# 103050), dando alteración en el gen *COL3A1* que sintetiza la cadena  $\alpha 1$  de la colágena III. Los individuos afectados están en alto riesgo de ruptura arterial, principalmente en arterias mesenquimales a nivel abdominal, arteria esplénica, arterias renales y aorta descendente. Los pacientes con esta patología tienen características faciales particulares como ojos prominentes, nariz y labios delgados, orejas sin lóbulo y acrogeria<sup>5, 8</sup>.

Las alteraciones cardíacas y aórticas en el síndrome Ehlers-Danlos, incluyen insuficiencia valvular mitral y aórtica, prolapso valvular mitral, dilatación aórtica y disección/ruptura

aortica. Las anomalías aórticas en los tipos Clásico e Hiper movilidad afecta principalmente aorta ascendente. Los pacientes con el tipo vascular y el tipo cifoscoliosis tienen una alta incidencia en prolapso valvular mitral y anomalías aórticas. La enfermedad aórtica en estos tipos es más prevalente, ya que la localización de la alteración aórtica es más distal<sup>5, 8,14</sup>. El diagnóstico de estos síndromes es por la evaluación clínica, debido a hallazgos concordantes con la patología a la exploración física.

### Síndrome de Loeys-Dietz

Es un desorden con herencia autosómico dominante (OMIM #609192) que se caracteriza por aneurismas aórticos y tortuosidad arterial generalizada, hipertelorismo, úvula bífida, paladar hendido, camptodactilia, descrito por primera vez en 2005<sup>7</sup>. Es causado por una mutación en los genes *SMAD3*, *TGFB2*, *TGFBR1* y *TGFBR2*, las mutaciones alteran la señalización del Factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ), y se divide en 4 tipos<sup>7</sup>:

- Tipo 1: (75% de casos) Características faciales (hipertelorismo, úvula bífida o paladar hendido)
- Tipo 2: Ausencia de características faciales.
- Tipo 3: Aneurisma aórtico, Osteoartritis.
- Tipo 4: Aneurisma aórtico o cerebral, con tortuosidad arterial y manifestaciones esqueléticas.

Como características clínicas pueden presentar asma, alergia alimenticia, eccema, rinitis alérgica, falla en el crecimiento, estreñimiento, enfermedad gastrointestinal eosinofílica, escoliosis, aracnodactilia, camptodactilia, pie equino varo, prolapso de válvula mitral, fibrilación auricular e hipertrofia de ventrículo<sup>7</sup>. El tratamiento y seguimiento de estos pacientes debe ser integral, tanto en el aspecto médico como en el quirúrgico, por las complicaciones a nivel cardiovascular y de mecánica de la alimentación. Se puede iniciar manejo con beta bloqueador para disminuir riesgo de dilatación aórtica. Se sugiere evitar deportes de contacto, deportes competitivos y agentes que estimulen el sistema cardiovascular<sup>7</sup>.

## **Planteamiento del Problema**

Los padecimientos en la estructura del tejido conectivo son de difícil diagnóstico, debido a su heterogeneidad genética y expresividad variable. Es importante reconocer las características clínicas y las diversas patologías asociadas a estos padecimientos para poder iniciar un seguimiento, manejo temprano y adecuado para cada uno de estos síndromes.

Los aneurismas aórticos torácicos es una patología frecuente en pacientes con alteraciones del tejido conectivo, sin embargo se puede llegar a presentar en pacientes sin el espectro clínico de estas alteraciones. Teniendo complicaciones graves como la disección aortica o la ruptura aortica con una incidencia de 2.6- 3.5 casos por cada 100000 personas al año, y prevalencia de 0.2-0.8% en estudios de necropsias <sup>3</sup>.

En México no hay estadísticas sobre la prevalencia de enfermedades de alteración del tejido conectivo, ni de alteraciones aorticas asociadas a este padecimiento; así como se desconoce la sintomatología, edad de presentación, evolución y complicaciones.

Por lo cual nos formulamos las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de pacientes pediátricos con dilatación aortica no sindrómica en la consulta de cardiología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”?

¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes en pacientes que presentan dilatación aortica no sindrómica en consulta de cardiología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”?

## **Hipótesis**

Existen características clínicas en común en pacientes que presentar aneurisma aórtico no sindrómico.

## **Justificación**

Se desconoce la prevalencia e incidencia en México, de dilatación aortica no sindrómica, así como la edad al diagnóstico, presentación clínica, evolución y presentación de complicaciones. Además, se desconocen las alteraciones clínicas y formas de herencia que pueden asociarse o presentarse en la forma aislada que padecen los casos y sus familiares. Por lo que es indispensable conocer estos datos para una valoración integral del paciente y su familia para disminuir complicaciones como la muerte súbita.

**Objetivo General:** Determinar las características clínicas de pacientes con dilatación aórtica no sindrómica.

## **Objetivos Específicos:**

- Determinar la prevalencia de dilatación aórtica no sindrómica en la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Determinar las características clínicas más frecuentes en pacientes que presentan dilatación aórtica no sindrómica en el Hospital Infantil de México.
- Describir la prevalencia de casos familiares en pacientes que presentan dilatación aórtica no sindrómica en el Hospital Infantil de México.

## **Material y Métodos**

### **Tipo de Estudio**

- Tipo de Estudio: Observacional Descriptivo.
- Grupo de estudio: Pacientes de 0-17 años de ambos sexos con diagnóstico de dilatación aórtica de presentación aislada que acudan a la consulta de Servicio de Cardiología o se encuentre hospitalizado Julio de 2016 a Julio de 2017.

### **Criterios de Inclusión y Exclusión**

- Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de dilatación aórtica de presentación aislada.

Criterios de no inclusión: Pacientes con dilatación aórtica asociadas a otras malformaciones congénitas o que sean parte de un síndrome genético o cromosómico.

- Padre o tutor que no desee ingresar al estudio.

Criterios de exclusión de casos:

- 1. Pacientes en que el diagnóstico cardiológico, haya sido erróneo o que se encuentre una malformación mayor asociada.
- 2. Paciente al que se diagnostique con Síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos y Loeys-Dietz durante estudio.

Se realizara revisión de expedientes clínicos de los pacientes con antecedente de presentar dilatación aórtica en ecocardiograma previamente realizado en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", se buscaran nombre completo de paciente, edad, lugar de origen y sexo; así como características físicas que estén asociadas con enfermedades del tejido conectivo. Realizándose recolección en tabla de Excel de las variables. Posterior a la revisión de expediente se citará al paciente para realizar ecocardiograma, donde se medirán lo valores eco cardiográficos (ver tabla 3), los cuales de evaluaran por medio de valores Z.

Exploración física que ha sido registrada en el expediente clínico para valoración de las características clínicas concordantes con Síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos y Loeys-Dietz apoyándose en las hojas de criterios de exclusión desarrolladas para el estudio (ver Anexo).

Biopsia de piel en pacientes previa aceptación del padre o tutor, para el procedimiento la cual se procesa en el departamento de patología, buscando alteraciones de fibras de colágena y elástica por medio de tinciones hematoxilina-Eosina, Masson, fibras elásticas e inmunohistoquímica.

## Variables

Variables Demográficas (Tabla 1)

Variable	Descripción	Tipo de Variable
<b>Edad</b>	Número de años al momento del estudio. Expresada en años y meses.	Cuantitativa discreta
<b>Sexo</b>	Expresado como: Femenino o Masculino	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Edad</b>	Acorde número de años cumplidos.	Cualitativa nominal
<b>Lugar de Origen</b>	Lugar de nacimiento	Cualitativa nominal

Variables Clínicas (Tabla 2)

Variable	Descripción	Tipo de Variable
<b>Peso</b>	Medición de cantidad de masa del paciente, cuantificado en kilogramos.	Cuantitativa continua
<b>Talla</b>	Medición de altura del paciente, cuantificado en centímetros.	Cuantitativa continua
<b>Malformación craneal</b>	Alteración en morfología craneal: Turricefalia, Braquicefalia, Dolicocefalia, Craneosinostosis.	Cualitativa nominal
<b>Hipoplasia malar</b>	Expresado como Ausente o Presente	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Exoftalmos</b>	Expresado como Ausente o Presente	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Hipertelorismo</b>	Expresado como Ausente o Presente	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Alteración en paladar</b>	Alteración en morfología a nivel de paladar: Palar alto, paladar hendido.	Cualitativa nominal Dicotómica
<b>Úvula bífida</b>	Expresado como Ausente o Presente	Cualitativa nominal Dicotómica

<b>Pectum Excavatum</b>	Expresado como Ausente o Presente	Cualitativo Dicotómica	nominal
<b>Pectum Carinatum</b>	Expresado como Ausente o Presente	Cualitativo Dicotómica	nominal
<b>Escoliosis/ Cifosis</b>	Expresado como Escoliosis, Cifosis o Ausente	Cualitativo	nominal
<b>Aracnodactilia</b>	Expresado como Ausente o Presente	Cualitativo Dicotómica	nominal
<b>Camptodactilia</b>	Expresado como Ausente o Presente	Cualitativo Dicotómica	nominal
<b>Pie equino varo</b>	Expresado como Ausente o Presente	Cualitativo Dicotómica	nominal
<b>Hiperextensión articular</b>	Usando escala de Beighton (Anexo) : <4: Ausente >4: Presente	Cuantitativa Discreta	

#### Variable Histopatológica

<b>Variable</b>	<b>Descripción</b>	<b>Tipo de Variable</b>
<b>Biopsia de piel</b>	Expresado como alteraciones en fibras de colágena: Presentes o Ausentes	Cualitativa dicotómica nominal

#### Variables Eco cardiográficas (Tabla 3)

<b>Variable (Zona de medición)</b>	<b>Descripción</b>	<b>Tipo de Variable</b>
<b>Raíz aortica</b>	Medición en milímetros, y valorado con valores Z para la edad.	Cuantitativa Continua
<b>Anillo aórtico</b>	Medición en milímetros, y valorado con valores Z para la edad.	Cuantitativa Continua
<b>Trans</b>	Medición en milímetros, y valorado con valores Z para la edad.	Cuantitativa Continua

<b>Istmo</b>	Medición en milímetros, y valorado con valores Z para la edad.	Cuantitativa Continua
<b>Aorta Ascendente</b>	Medición en milímetros, y valorado con valores Z para la edad.	Cuantitativa Continua
<b>Aorta Descendente</b>	Medición en milímetros, y valorado con valores Z para la edad.	Cuantitativa Continua
<b>Prolapso de válvula Mitral</b>	Expresado como Ausente o Presente.	Cualitativa dicotómica nominal
<b>Válvula Aortica bicúspide</b>	Expresado como Ausente o Presente.	Cualitativa dicotómica nominal

**Análisis:** Frecuencias y medidas de tendencia central para describir las alteraciones clínicas observadas en los pacientes con diagnóstico de dilatación aórtica no sintomática.

### **Consideraciones éticas**

El tipo de estudio no representa ningún riesgo para pacientes que se recabaron los datos en el expediente. El presente protocolo de investigación se clasifica como de riesgo menor al mínimo, de acuerdo al Artículo 17, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.

## Resultados

Se captaron 30 pacientes con diagnóstico de dilatación aortica de presentación no sindrómica o “aislada”, con edades entre los 4 meses a 15 años de vida; la talla media fue de 128 cm (DS  $\pm$ 28 cm) y el peso de 29.3 kg (DS  $\pm$ 14.8 kg). De los cuales 8 de ellos fueron excluidos, 1 paciente por diagnóstico de 22q11, 1 por defunción, y 6 por no contar con expediente completo, criterios de inclusión y/o estudio eco cardiográfico completo.

El lugar de origen de los pacientes principalmente es de la región centro del país: Estado de México (9), Ciudad de México (5), Morelos (1); el resto de los pacientes provienen de Guanajuato (1), Oaxaca (2), Michoacán (1).

Se contó con 22 pacientes con valoración eco cardiográfica completa. Encontrando dilatación aortica con predominio en la región ascendente y de la raíz aortica en el 40% de los casos (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de afectación anatómica en la aorta torácica en el grupo de pacientes estudiados.

REGION	N= 22	%
<i>Ascendente/Raíz</i>	9	40
<i>Anillo/Raíz</i>	4	18
<i>Arco/Raíz</i>	3	13
<i>Anillo</i>	1	4
<i>Anillo/ Descendente</i>	1	4
<i>Anillo/ Raíz/ Ascendente</i>	1	4
<i>Arco</i>	0	0
<i>Raíz</i>	3	13



Fig. 1 Angiotomografía con dilatación de raíz aortica.  
Proporcionado por Hospital Infantil de México.



Fig. 2. Ecocardiografía vista supra esternal. Aorta ascendente diámetro de 3.54 (z-score de +5). Proporcionado por servicio de Cardiología de Hospital Infantil de México.

El estudio de las características clínicas observadas en la valoración de los pacientes fueron: hiperlaxitud articular, seguida de dolicocefalia, paladar alto y alteraciones del tórax anterior (tabla 3). Además, se encontró que 2/22 pacientes presentan antecedente familiar de hipermovilidad articular en familiares de primer grado.

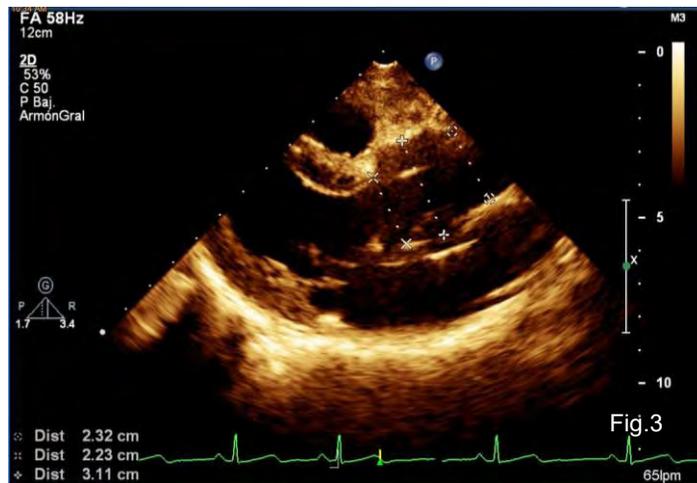


Fig. 3. Ecocardiografía transtoracica. Vista paraesternal. Unión sino-tubular de 3.11 cm (z-score de +3.53). Proporcionado por servicio de Cardiología de Hospital Infantil de México.

Tabla 3. Características clínicas dismorfológicas encontradas en los pacientes de estudio.

<b>CARACTERÍSTICA CLINICA</b>	<b>N= 22</b>	<b>%</b>
<i>Dolicocefalia</i>	11	50
<i>Hipoplasia malar</i>	3	13
<i>Ojos prominentes</i>	1	4
<i>Hipertelorismo</i>	6	27
<i>Paladar alto</i>	8	36
<i>Paladar hendido</i>	2	9
<i>Escoliosis</i>	1	4
<i>Pectum excavatum</i>	7	31
<i>Pectum carinatum</i>	1	4
<i>Aracnodactilia</i>	5	22
<i>Pie equino varo</i>	3	13
<i>Camptodactilia</i>	6	27
<i>Hipermovilidad articular</i>	15	68



Fig. 4 Paciente con dilatación aórtica con diámetro bifrontal estrecho, frontal prominente: A; y dolicocefalia: B.



Fig. 5 Paciente con telecanto (aumento de la distancia intercantal interna)



Fig. 6. Paciente con hiperlaxitud. A: oposición del 5to dedo al antebrazo; B: Rotación del brazo e hiperextensión; C: subluxación del pulgar.

Dentro de la evaluación clínica de los pacientes con probable alteración de tejido conectivo, se envió evaluación por el departamento de dermatología, de los 22 pacientes solo 8 pacientes aceptaron toma de biopsia de piel, de los cuales 2 no acudieron al estudio. De los 5 pacientes que aceptaron la realización del estudio histopatológico se les detectó a 5 alteraciones de diselastosis (alteración morfológica de fibras de colágena y elásticas); y en 1 paciente se pudo corroborar alteraciones de colágena de tipo III en la pared de vasos sanguíneos, lo cual correlaciona con el Síndrome de Ehrles-Danlos tipo IV.

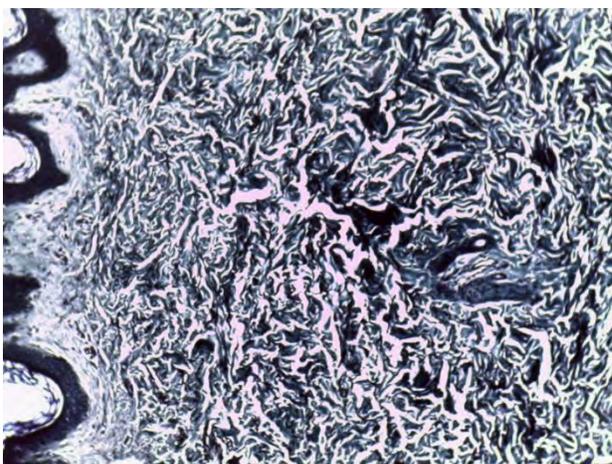


Fig. 7. Fibras elásticas 20 X. Diselastosis (fibras elásticas fragmentadas). Proporcionado por servicio de Patología de Hospital Infantil de México. Colaboración de Dra. María Argelia Escobar Sánchez.

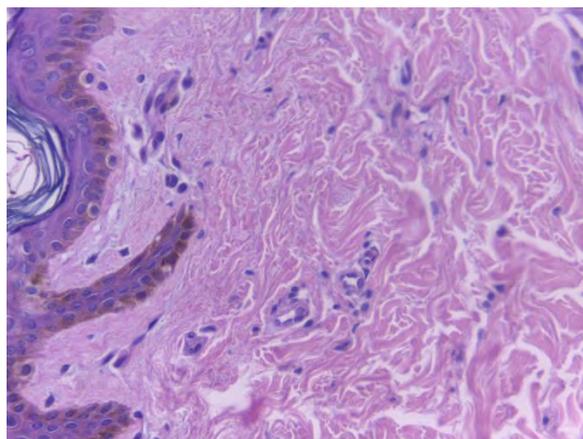
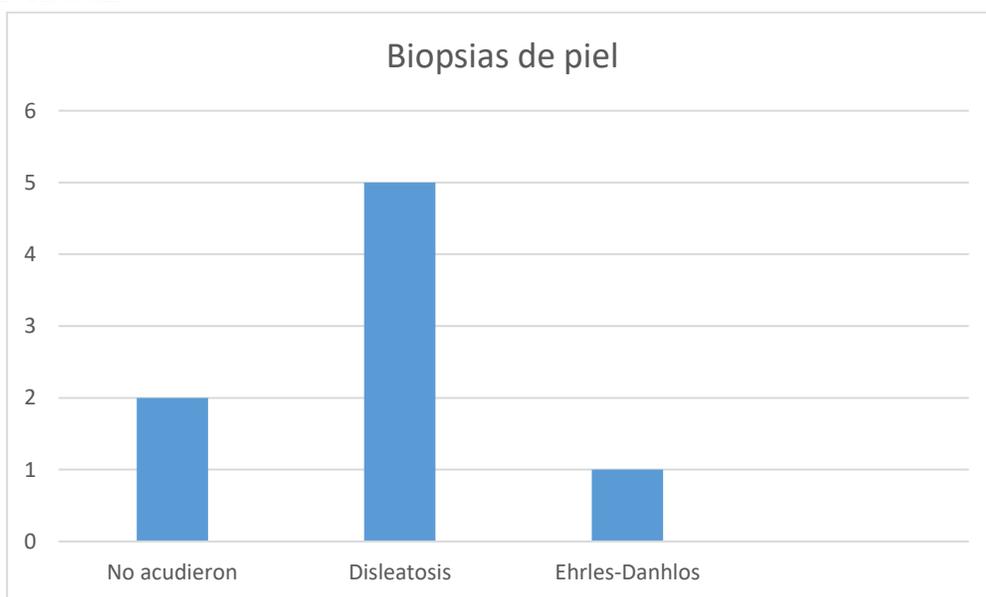


Fig. 8. Q-18-212 HE 40 X Dermis con fibras elásticas fragmentadas y escaso infiltrado inflamatorio linfocitario. Proporcionado por servicio de Patología de Hospital Infantil de México. Colaboración de Dra. María Argelia Escobar Sánchez.



## **Discusión.**

Hasta el momento solo se han evaluado 22 pacientes con diagnóstico de dilatación aórtica, dentro de estos observamos que las regiones principalmente afectadas en la aorta torácica es nuestro grupo de estudio son la aorta ascendente (82%) predominando regiones de la raíz aortica (15%), anillo/ raíz (21%) y el arco aórtico con la raíz aórtica (15%), lo cual no concuerda por completo con lo descrito ya que nuestros resultados tienen mayor predominio de afectación comparado con lo publicado, donde la afectación de la aorta ascendente es del 50%, seguida de la aorta descendente (40%), que en nuestro grupo de estudio solo el 4% presenta alteraciones en esta región<sup>17</sup>, lo anterior puede estar relacionado con un genotipo característico de nuestra población que podría diferir de mutaciones descritas en los genes relacionados a la formación del tejido conectivo. No obstante, es necesario aumentar la muestra para encontrar mayores proporciones en las dos regiones afectadas de la aorta.

En nuestro grupo de estudio las características fenotípica más frecuentes fueron dolicocefalia, hiperlaxitud articular, paladar alto y la presencia de pectum excavatum, alteraciones presentes en pacientes con Síndrome de Marfan<sup>2, 9</sup>. A pesar de lo anterior, en el grupo de pacientes no es posible integrar el diagnóstico ya que no presentan los criterios clínicos suficientes para el diagnóstico de síndrome de Marfan u otro síndrome asociado a dilatación aórtica<sup>2, 9</sup>, solo se pueden clasificar como pacientes con alteraciones generales del tejido conectivo. Sin embargo, el compromiso con la patología aórtica y la asociación a este tipo de características clínicas, nos orienta a pensar que en estos pacientes debe de realizarse búsqueda de mutaciones en los genes hasta el momento descritos y que intervienen en la formación y función del tejido conectivo<sup>19, 20, 21</sup>. Debido a que si existieran la o las mutaciones en alguno de ellos, podríamos confirmar la etiología genética que se ha descrito en la dilatación aórtica en población pediátrica<sup>17</sup>. Además, es importante señalar, que en nuestros pacientes existe antecedente familiar en primer grado (hermanos y padre) con hiperlaxitud articular y/o dilatación aórtica o de otro vaso (10% casos familiares), prevalencia que está por debajo de la reportado a nivel internacional<sup>19, 20, 21</sup>. Por lo que es necesario realizar por el servicio de cardiología un mayor número de evaluaciones ecocardiográficas a familiares en primer grado (hermanos y padres) de todos nuestros pacientes, para así determinar la proporción real de afectados en las familias de los casos índice con dilatación de la aorta.

En las biopsias de piel realizadas, se encontró alteración de diselastosis, la cual se refiere a una alteración en la morfología de fibras de colágeno. Las colagenopatías son alteraciones en la formación de colágeno afectando cualquier tejido o sistema <sup>37</sup>. Dentro de estas alteraciones se encuentran: Osteogenesis imperfecta: Alteración en colágena I, se expresa principalmente en hueso, es debido a mutaciones en genes *COL1A1* y *COL1A2*, con herencia autosómico dominante, lo cual abarca los tipos I-IV <sup>38</sup>. El Síndrome de Stickler: es una alteración en la colágena tipo II, IX y XI, asociada a paladar hendido, micrognatia y alteraciones oculares. Los genes asociados a este síndrome son *COL2A1*, *COL11A1*, *COL11A2*, *COL9A1*, *COL9A2*. El síndrome de Alport es una enfermedad ligada al X, con alteraciones en genes *COL4A5*, *COL4A4*, *COL4A3*, presenta alteraciones en la membrana basal glomerular renal y sordera. Por último, la Distrofia muscular congénita de Ullrich: presenta alteración de colágena VI <sup>37</sup>.

Dentro de estos padecimientos, también podemos añadir la enfermedad de Ehlers-Danahlos, de la cual ya se redactó anteriormente. El cual es una alteración en colágena tipo II, III y V<sup>37</sup>; la alteración en la colágena tipo III nos da la presentación tipo Vascular (tipo IV), la cual da un alto riesgo de ruptura arterial.

En los resultados encontramos características fenotípicas que nos ayudan a sospechar trastornos asociados a alteración de la colágena, con la consecuente búsqueda intencionada de alteraciones a nivel cardiaco y vascular, principalmente dilatación aortica, la cual puede tener consecuencias fatales a mediano y largo plazo.

A pesar de tener criterios fenotípicos para dichas patologías, es difícil diagnosticar dichos síndromes debido a la expresividad variable en cuanto a su presentación clínica. Por lo que es importante realizar un estudio molecular para determinar la alteración genética que presenta cada uno de los pacientes, con la finalidad de poder dar un mejor seguimiento multidisciplinario, así como consejo genético para los pacientes y sus familias y proporcionar riesgos de ocurrencia y recurrencia.

## **Conclusiones**

Los pacientes con diagnóstico de dilatación aórtica presentan alteraciones de tejido conectivo, corroborado en 6/6 pacientes que se les realizó estudio histopatológico de piel de nuestra población.

En el 10% de los pacientes con diagnóstico de dilatación aórtica, tienen antecedente familiar en primer grado de hiperlaxitud articular.

Los pacientes con dilatación aórtica la principal región afectada es la aorta ascendente con la raíz aórtica y aorta ascendente con la raíz aórtica lo cual difiere con lo ya publicado a nivel internacional.

Es importante impulsar un plan de abordaje adecuado para los pacientes que presenten características clínicas sugestivas de enfermedad de la colágena, involucrando servicios como cardiología, dermatología, ortopedia y genética.

## **Limitaciones del estudio**

Sesgo de selección ya que se realizó el estudio en una sola área hospitalaria por lo que se evaluó un solo proceso de diagnóstico.

No contamos con el estudio molecular de los pacientes para determinar si hay alguna mutación causante de la dilatación aórtica y las alteraciones de tejido conectivo.

## Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	2016					2017												2018				
MESES	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	
Revisión de expedientes						X	X	X	X	X	X	X										
Análisis de datos									X	X	X	X	X	X								
Obtención de resultados													X	X	X	X	X					
Seminario de avance de tesis	X									X												
Escritura de tesis													X	X	X	X	X	X	X			
Examen de grado																						X

## REFERENCIAS

1. Evangelista A, Flachskampf F, Erbel R, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11. 645-658.
2. Jondeau G, Boileau C. Genetics of Thoracic Aortic Aneurysms. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14. 219-226.
3. Akin I, Clough R, Rehders T, et al. Acute aortic syndromes. *Am J Med* 2014; 42 (9). 532-537.
4. Ting BL, Mathur D, loeys BL, et al. The diagnostic value of the facial features of Marfan syndrome. *J Child Orthop* 2010; 4. 545-551.
5. Proske S, Hartschuh W, Enk A, et al. Ehlers-Danlos syndrome—20 year experience with diagnosis and classification at the University skin clinic of Heidelberg. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4 (4). 308-318.
6. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012; 82. 1-11.
7. McCarrick G, Black III J, Bowdin S, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 2014; 16 (8). 577-587.
8. Cassidy S, Allason J. Management of Genetics syndromes. Second edition, USA. Wiley-Liss 2005. 211-223.
9. Faivre L, Collod-Beroud G, Arbustini E, et al. The new Ghent criteria for Marfan syndrome : what do they change ?. *Clin Genet* 2012; 81 (5). 433-442.
10. Schepers D, Doyle A, Oswald G, et al. The SMAD-binding domain of SKI: a hotspot for de novo mutations causing Shprintzen-Goldberg syndrome. *Eur J Hum Genet* 2015; 23. 224-228.
11. Vega J, Gonzalez D, Yamkovic W. Aneurismas de la aorta torácica: Historia natural, diagnóstico y tratamiento. *Revista Chilena de Cardiología* 2014; 33 (2). 127-134.
12. Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, et al. Marfan syndrome and related disorders: 25 years of gene discovery. *Human Mutation* 2016; 37 (6). 524-531.
13. Parapia L, Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome—a historical review. *Br J Haematol* 2008; 141 (1). 32-35.
14. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised Nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 1998 ; 77. 31-37.
15. Cmpens L, Demulier L, De Groote K, et al. Reference values for Echocardiographic Assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. *Am J Cardiol* 2014; 114. 914-920.
16. Trainini J, Pomés H, Volman S, et al. Consenso de patología de aorta. *Revista Argentina de Cardiología* 2004; 72 (5). 387-401.
17. Ladich E, Yahagi K, Romero M, et al. Vascular diseases: aortitis, aortic aneurysms and vascular calcification. *Cardiovasc Pathol* 2016; 25. 432-441.
18. Bautista Gonzalez S, Guzman Chavez O.R., et al. Aneurisma Aortico Abdominal. *Revista Medica MD* 2012; 3 (4). 205-210.
19. Ha Won K, Stansfield B. Genetic and Epigenetic Regulation of Aortic Aneurysms. *BioMed Res Int* 2017; 2017. 1-12.
20. Luyckx I, Loeys B. The genetic architecture of non-syndromic thoracic aortic aneurysm. *Heart* 2015; 101 (20). 1678-1684.
21. Pyeritz R. Heritable thoracic aortic disorders. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29 (1). 97-102.

22. Al-Hassnan Z., Almesned A., Tulbah S., et al. Recessively Inherited Severe Aortic Aneurysm Caused by Mutated EFEMP2. *Am J Cardiol* 2012; 109 (11). 1677-1680.
23. Gago-Diaz M, Blanco Vereas A, et al. PRKG1 and genetic diagnosis of early onset thoracic aortic disease. *Eur J Clin Invest* 2016; 46 (9). 787-794.
24. Gjaltema R., de Rond S., Rots M., et al. Procollagen Lysyl Hydroxylase 2 Expression Is Regulated by an Alternative Downstream Transforming Growth Factor  $\beta$ -1 Activation Mechanism. *J Biol Chem* 2015; 290 (47). 28465-284676.
25. Ritelli M., Chiarelli N, Dordoni C. Arterial Tortuosity Syndrome: homozygosity for two novel and one recurrent SLC2A10 missense mutation in three families with severe cardiopulmonary complications in infancy and a literature review. *BMC Medical Genetics* 2014; 15 (122). 1-10.
26. Doyle A., Doyle J., Bessling S., et al. Mutations in the TGF- $\beta$  Repressor SKI cause Sphintzen- Goldberg Syndrome with Aortic Aneurysm. *Nat Genet* 2012; 44(11). 1249-1254.
27. Humbmacher D., Apte S. Genetic and functional linkage between ADAMTS superfamily proteins and fibrillin-1: a novel mechanism influencing microfibril assembly and function. *Cell Mol Life Sci.* 2011; 68 (19). 3137-3148.
28. Barbier M., Gross MS., Aubart M., et al. MFAP5 Loss-of-Function Mutations Underscore the Involvement of Matrix Alteration in the Pathogenesis of Familial Thoracic Aortic Aneurysm and Dissections. *Am J Hum Genet* 2014; 95(6). 736-743.
29. Guo DC., Gong L., Regalado E., et al. MAT2A Mutations Predispose Individuals to Thoracic Aortic Aneurysm. *Am J Hum Genet* 2015; 96 (8). 170-177.
30. Andreassi MG., Della Corte A. genetics of bicuspid aortic valve aortopathy. *Curr Opin Cardiol* 2016; 31(6). 585-592.
31. Bonachea E., Chang S., Zender G., et al. Rare GATA5 sequence variants identified in individuals with bicuspid aortic valve. *Pediatr Res.* 2014; 76(2). 211-216.
32. Wang L., Guo DC., Cao J., et al. Mutations in Myosin Light Chain Kinase Cause Familial Aortic Dissections. *Am J Hum Genet* 2010; 87 (12). 701-707.
33. Karimi A., Milewicz D. Structure of the Elastin-Contractile Units in the Thoracic Aorta and How Genes that Cause Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection Disrupt this Structure. *Can J Cardiol* 2016; 32 (1). 26-34.
34. Isselbacher E., Lino Cardenas C., Lindsay M. Hereditary Influence in Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Circulation* 2016; 133 (24). 2516-2528.
35. Morisaki t., Morisaki H. Genetics of hereditary large vessel diseases. *J Hum Genet* 2016; 61 (1). 21-26.
36. Malfait F., Francomano C., Bryes P., et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet Semin Med Genet* 2017; 175 (1). 8-26.
37. Jobling R., D'Souza R., Baker N., et al. The collagenopathies: review of clinical phenotype and molecular correlations. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 Jan; 16 (1): 394.
38. Harrington J., Socchet E., Howard A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Clin North Am.* 2014 Dec; 61 (6): 1243-57.

## ANEXO

### Criterios de Exclusión

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA ESTUDIO DE DILATACIÓN AÓRTICA

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Sexo: M F

Edad: \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ m

Registro: \_\_\_\_\_

#### SINDROME EHLERS-DANLOS VASCULAR O TIPO IV

##### Criterios mayores

- Alteraciones arteriales:
  - Aneurisma.....
  - Disección.....
  - Ruptura.....
- Ruptura de víscera hueca.....
- Ruptura uterina.....
- Piel delgada y translúcida.....
- Fácil formación de hematomas.....
- Características faciales:
  - ojos prominentes.....
  - telangiectasias en párpados.....
  - nariz delgada.....
  - labios delgados.....

##### Criterios menores

- Historia familiar positiva de muerte súbita en familiar cercano.....
- Acrogeria.....
- Hiper movilidad de pequeñas articulaciones.....
- Ruptura de tendones.....
- Ruptura muscular.....
- Pie equino varo.....
- Insuficiencia venos temprana.....
- Neumotórax espontáneo.....
- Hemotórax espontáneo.....

El diagnóstico se basa en la presencia de uno de los criterios mayores y varios de los menores, posteriormente

## SINDROME MARFAN

### Criterios de Ghent modificados

En ausencia de historia familiar positiva para el síndrome de Marfán (MFS)

- Dilatación de aorta ( $Z \geq 2$ ) y ectopia lentis (EL) = MFS.
- Dilatación de aorta ( $Z \geq 2$ ) y mutación positiva en *FBN1* = MFS.
- Dilatación de aorta ( $Z \geq 2$ ) y score sistémico positivo ( $\geq 7$  puntos) = MFS.
- EL y mutación en *FBN1* en un paciente con aneurisma aórtico = MFS

EL con o sin score sistémico con mutación en *FBN1* en un paciente en el que no se ha presentado aneurisma aórtico o sin mutación en *FBN1* = Síndrome de ectopia lentis (ELS).

Dilatación de aorta ( $Z < 2$ ), score sistémico  $\geq 5$  con al menos una alteración esquelética, sin EL = Miopía, prolapso de válvula mitral, dilatación aórtica en el límite, hallazgos esqueléticos y estrias (MASS)

Prolapso de válvula mitral (MVP), Z score  $< 2$  y score sistémico  $> 5$  sin EL = Síndrome de prolapso de válvula mitral (MVPS)

En presencia de historia familiar positiva para MFS

- EL y antecedente familiar de MFS = MFS.
- Score sistémico positivo y antecedente familiar de MFS = MFS.
- Dilatación aórtica ( $Z \geq 2$  en mayores de 20 años y  $Z \geq 3$  en menores de 20 años) y antecedente familiar de MFS = MFS.

### Score sistémico

- |   |                          |          |
|---|--------------------------|----------|
| 1. Signo de la muñeca y pulgar .....  | <input type="checkbox"/> | 3 puntos |
| a. Signo de la muñeca .....   | <input type="checkbox"/> | 1 punto  |
| b. Signo del pulgar .....   | <input type="checkbox"/> | 1 punto  |
| 2. Pectum carinatum .....   | <input type="checkbox"/> | 2 puntos |
| a. Pectum excavatum o asimetría del pecho .....   | <input type="checkbox"/> | 1 punto  |
| 3. Talo valgo .....   | <input type="checkbox"/> | 2 puntos |
| a. Pie plano .....  | <input type="checkbox"/> | 1 punto  |
| 4. Neumotórax .....   | <input type="checkbox"/> | 2 puntos |
| 5. Ectasia dura .....   | <input type="checkbox"/> | 2 puntos |
| 6. Protrusión del acetábulo .....   | <input type="checkbox"/> | 2 puntos |
| 7. Reducción en la relación SU/SI, aumento del índice brazada/talla y escoliosis no severa .....                                      | <input type="checkbox"/> | 1 punto  |
| 8. Escoliosis o cifosis toracolumbar .....  | <input type="checkbox"/> | 1 punto  |
| 9. Limitación a la extensión del codo .....   | <input type="checkbox"/> | 1 punto  |
| 10. Rasgos faciales (3/5) (dolicocefalia, enoftalmos, fisuras palpebrales oblicuas descendentes, hipoplasia malar, retrognatia) ..... | <input type="checkbox"/> | 1 punto  |
| 11. Estrias en piel .....   | <input type="checkbox"/> | 1 punto  |
| 12. Miopía más de 3 dioptrías .....   | <input type="checkbox"/> | 1 punto  |
| 13. Prolapso de válvula mitra (cualquier tipo) .....  | <input type="checkbox"/> | 1 punto  |

Puntaje máximo: 20 puntos; un score  $\geq 7$  indica involucro sistémico.

(Loeys BL et al., J Med Genet 2010; 47:476-485 doi:10.1136/jmg.2009.072785)

## SINDROME LOEYS-DIETZ

### Características clínicas

#### Vasculares

- Alteración en aorta:
  - Dilatación .....
  - Disección .....
- Otros aneurismas o tortuosidades.....

#### Esqueléticos

- Pectum excavatum.....
- Pectum carinatum.....
- Escoliosis .....
- Laxitud de articulaciones (típicamente afecta dedos) .....
- Contractura de articulaciones.....
- Arachnodactilia .....
- Pie equino varo .....
- Malformaciones o inestabilidad de la columna cervical.....

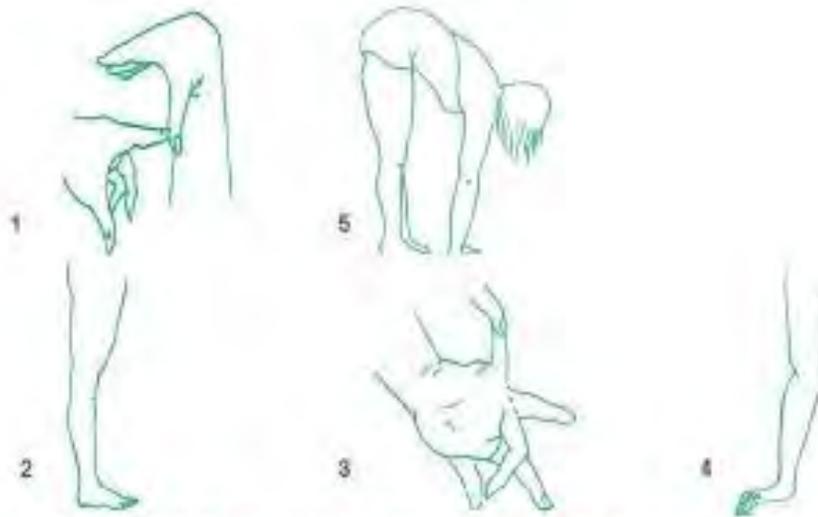
#### Craneofacial

- Hipertelorismo .....
- Úvula bífida .....
- Paladar hendido .....
- Craneosinostosis
  - Sutura sagital causando dolicocefalia .....
  - Sutura coronal causando braquicefalia .....
  - Sutura metópica causando trigonocefalia .....

#### Cutáneo

- Piel translúcida .....
- Formación fácil de hematomas.....
- Cicatrices distróficas.....

Loeys-Dietz Syndrome. Bart L Loeys,y Harry C Dietz. GeneReviews®



**CRITERIOS DE HIPERLAXITUD ARTICULAR (BEIGHTON)**

	Izquierdo	Derecho
1. Aposición del pulgar al antebrazo	1	1
2. Hiperextensión de rodilla más de 10°	1	1
3. Dorsiflexión del 5º dedo hasta 90°	1	1
4. Hiperextensión del codo más de 10°	1	1
5. Tocar con las palmas el suelo	1	
	TOTAL: 9 puntos	