

SÍNDROMES AÓRTICOS GENÉTICOS: mutaciones y hallazgos en resonancia magnética (RM)

J.C. Flores Quan¹, M. Pastrana¹ E. González-
Lopez¹, A. Weitz Morandini¹, Y. Malo Rubio¹

¹Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

Objetivos de aprendizaje:

- Conocer los diferentes síndromes aórticos genéticos y mutaciones asociadas con aortopatías.
- Reconocer la importancia de la identificación temprana de los pacientes y familiares en riesgo para prevenir complicaciones mortales.
- Identificar por RM las características aórticas y hallazgos en órganos afectados.
- Conocer el protocolo de seguimiento por RM basado en el síndrome, mutación, historia familiar y hallazgos iniciales.

REVISIÓN DEL TEMA:

Las enfermedades aórticas pueden tener un efecto devastador en individuos afectados, resultando en morbilidad severa como dilatación aórtica, disección, insuficiencia aórtica y prolapso valvular mitral entre otras. En la población adulta, los aneurismas están asociados con hipertensión, tabaquismo e hipercolesterolemia, pero, en individuos jóvenes, generalmente ocurren en el ámbito de un trastorno hereditaria [1].

Diferentes trastornos hereditarios del tejido conectivo (THTC) afectan a varios órganos incluyendo el corazón, vasos sanguíneos, huesos, ojos, piel, articulaciones y pulmones. Estos trastornos están usualmente causados por diferentes mutaciones [2].

Ejemplo de estos trastornos son el síndrome de Marfan (SM), síndrome de Ehler Danlos (SED) y síndrome de Loey's Dietz (SLD). Estos síndromes muestran cierto grado de traslape fenotípico en sus manifestaciones cardiovasculares, esqueléticas y cutáneas [1-4].

Existen diferentes métodos que ayudan en el diagnóstico, seguimiento y/o planificación del tratamiento. Estos incluyen ecocardiografía transtorácica, tomografía computarizada (TC) y angiografía por RM junto con cardio-RM [3].

Protocolo recomendado de RM:

La RM debe incluir al menos secuencias potenciadas en T2 FSE (sangre negra) con proyecciones axial y coronal de la caja torácica, que permiten una evaluación global y para poder diagnosticar manifestaciones sistémicas [5].

La angio-RM debe incluir la totalidad de la aorta torácica y abdominal sin y/o tras la administración de medio de contraste intravenoso [3,5].

Nuestro protocolo recomendado se resume en la figura 1.

PROTOCOLO RECOMENDADO DE RM

Axial y coronal sincronizado con ECG T2W SS-FSE torácico

3D bSSPF de aorta torácica

RM cardiaca CINE balanced FFE

- Valorar volúmenes biventriculares y contractilidad

RM centrada en válvula aortica con contraste de fase

- Evalúa la morfología de la válvula aortica y su función.

Angio-RM de aorta abdominal post-contraste.

3D GRE (THRIVE) abdominal

Fig. 1

Recomendaciones para medir el diámetro aórtico:

Medir con precisión el diámetro aórtico es esencial en pacientes con estos síndromes genéticos. El diámetro aórtico debe ser medido de una forma estandarizada en ciertos segmentos aórticos (figura 2) [3].

La dilatación del bulbo aórtico mayor a 5 cm es una indicación para reemplazo aórtico profiláctico en pacientes con Marfan y pacientes con válvula aórtica bicúspide y factores de riesgo adicionales. Por esta razón se utiliza el Z-score, el cual indica el número de desviaciones estándar de una medida que está por encima o debajo de la media, dada una población con tamaño o edad específicas [3,6].

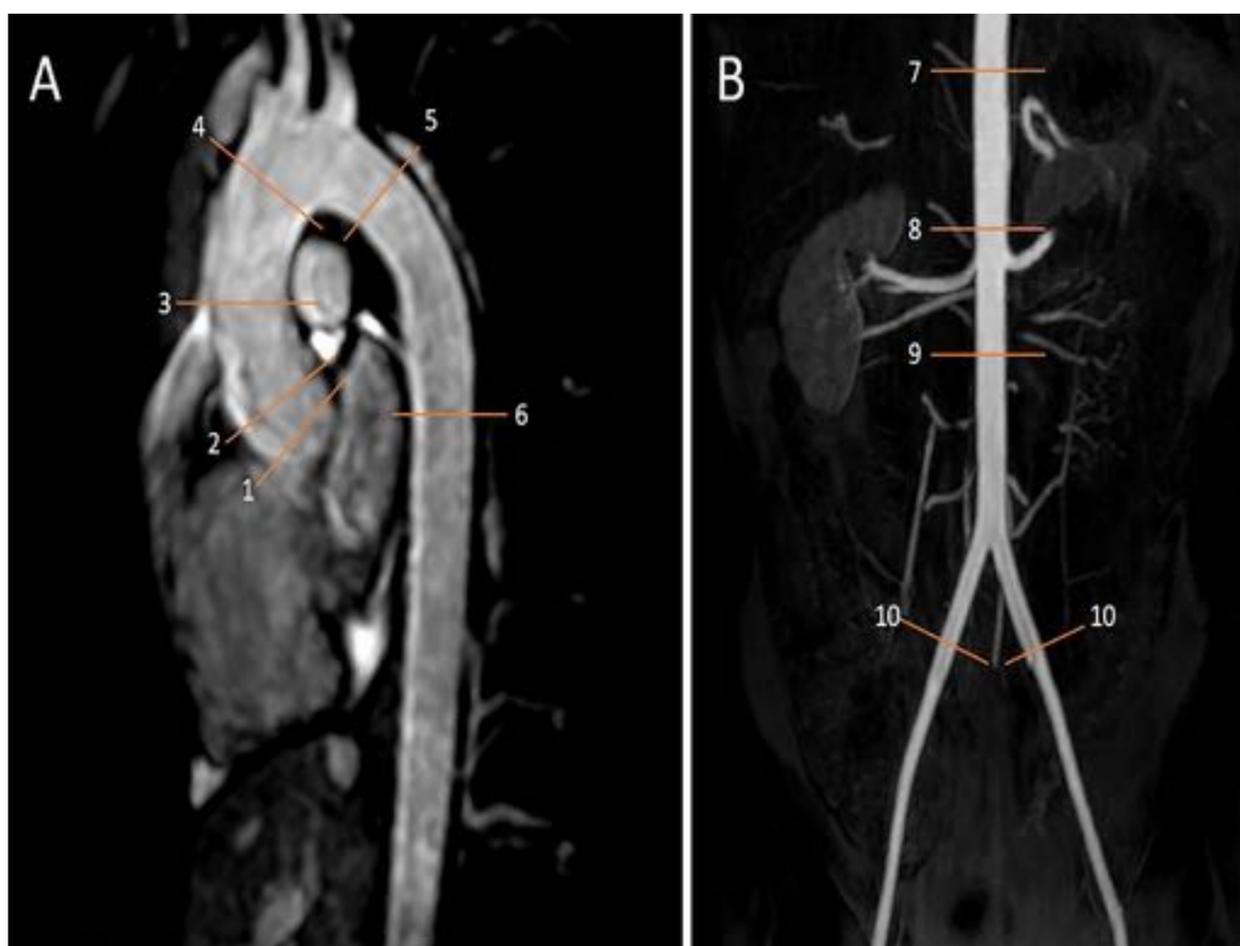


Fig. 2: A: Angio-RM aorta torácica sin contraste sagital oblicuo; B: coronal MIP post-contraste de aorta abdominal. 1: raíz aórtica; 2: unión sino-tubular; 3: aorta ascendente; 4: arco aórtico proximal; 5: arco aórtico distal; 6: aorta descendente; 7: aorta diafragmática; 8: aorta pre-renal; 9: aorta post-renal; 10: arterias ilíacas.

Síndromes aórticos genéticos:

Muchos síndromes hereditarios pueden afectar a la aorta. Algunos de ellos son bien conocidos (SM, SLD, SED), otros son de descripción más reciente (síndrome de tortuosidad y síndrome de aneurismas y osteoartritis) y otros que son aun completamente desconocidos [9].

Un hallazgo patológico común en estos síndromes son las mutaciones específicas que afectan la vía de señalización TGF- β en la pared arterial [2,9], las cuales serán descritas para cada síndrome específico.

Manifestaciones sistémicas en común:

Los síndromes aórticos genéticos muestran cierto grado de traslape fenotípico dada la fisiopatología común que afecta al tejido conectivo. Entre otras, la dilatación aortica, aracnodactilia, deformidad de la caja torácica, escoliosis, laxitud articular y ectasia dural, son algunas de las mas comunes [7], estas están resumidas en la figura 3.

MANIFESTACIONES	SM	SLD	SED
Vascular			
Aneurisma/disección aortica	+++	+++	+++
Tortuosidad	-	+++	-
Aneurisma de otros vasos	-	++	-
Esqueléticas			
Aracnodactilia	+++	++	-
Deformidad torácica	++	++	-
Laxitud articular	++	+++	+ (articulaciones pequeñas)
Escoliosis	++++	++	+
Otras			
Ectasia Dural	++++	++++	-

- Infrecuentes, + alrededor 25-50%, ++ 50-75%, +++ >75%, ++++ casi siempre presente

Fuente. Referencias 7 y 8.

Fig. 3

Síndrome de Marfan:

Es un trastorno del tejido conectivo que ocurre mundialmente y afecta a ambos sexos por igual. Su prevalencia ha sido estimada en 2-3 personas por 10.000 [4].

Es un trastorno hereditario autosómico dominante, pero alrededor del 25-30% de los casos presentan mutaciones esporádicas. Es característica la mutación en el gen de la fibrilina 1 (FBN1) [3,4].

El síndrome de Marfan se diagnostica basados en criterios clínicos tal como se definen en la “Nosología de Ghent revisada en 2010” [10]. La dilatación aortica es un criterio decisivo.

Hallazgos en RM:

- ✓ Dilatación de la raíz aortica (fig. 4): se encuentra en 60-70% de adultos con Marfan y es la causa principal de insuficiencia aortica [4]. Los aneurismas y disección de la aorta distal también pueden ocurrir en estos pacientes después del reemplazo de aorta proximal (fig. 5) [3].
- ✓ Disección aortica (fig. 6): típicamente, pero no necesariamente precedida de dilatación aneurismática. Se desarrolla mas frecuentemente en pacientes jóvenes con Marfan que en la población general [3,4].
- ✓ Anomalías esqueléticas (fig. 7 y 8): escoliosis y deformidad de la pared torácica (pectus excavatum o carinatum) ocurren en mas del 60% de estos pacientes [4].
- ✓ Ectasia dural.

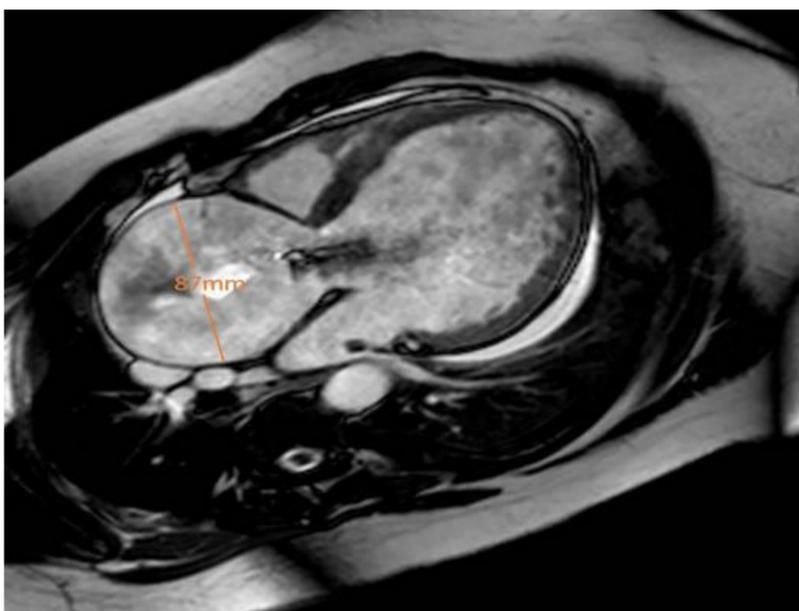


Fig. 4: RM CINE BALANCED (SSFP) 3 cámaras: hombre de 25 años con síndrome de Marfan. Dilatación de la raíz aórtica (55 mm) con jet de insuficiencia mitral al ventrículo izquierdo el cual se encuentra dilatado.

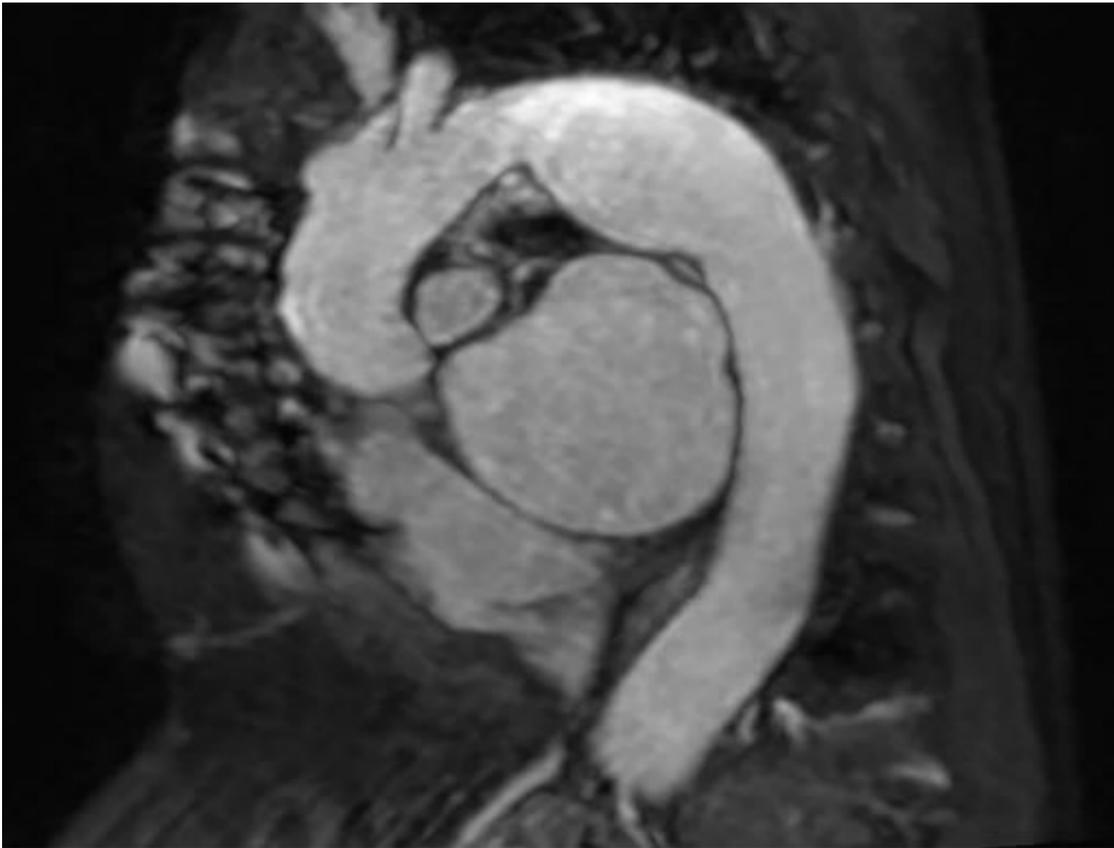


Fig 5. Angio-RM sin contraste, reconstrucción MIP sagital. Mujer de 52 años con SM. Tubuloplastia aortica y aneurisma distal a la arteria subclavia izquierda.



Fig. 6: A: sagital oblicua de aorta torácica sin contraste; B: sagital post-contraste (THRIVE); C: axial post contraste THRIVE. Mujer de 40 años con SM con disección aórtica tipo B.



Fig. 7: Coronal T2 HASTE. Mismo paciente de la figura 5, muestra escoliosis moderada con convexidad derecha.



Fig. 8: Axial T2 HASTE. Mismo paciente de la figura 5 y 7. Pectus excavatum importante con solo 3 cm de diámetro antero-posterior entre el esternón y cuerpo vertebral.

El síndrome de Marfan presenta una esperanza de vida disminuida dado el alto riesgo de disección y rotura aortica.

Nuestro protocolo de seguimiento incluye imágenes de la aorta completa con seguimiento anual. Si el diámetro excede los 4,5 cm o crecimiento significativo, se deben hacer seguimientos más frecuentes [3,5].

Síndrome de Loeys Dietz:

Como el Marfan, el Loeys Dietz es un trastorno del tejido conectivo con transmisión autosómica dominante. Afecta a la aorta y otros vasos, siendo mas frecuentemente afectadas las arterias cerebrales y abdominales [7].

Se han reconocido cuatro subtipos, los cuales se basan en mutaciones en los genes que codifican a receptores TGFβ 1 y 2 (TGFB1 Y TGFB2) y homologo decapentaplégico 3 (SMAD3 y TGFB2). Los subtipos del Loeys Dietz así como las mutaciones asociadas y pronostico están resumidas en la figura 9.

SUBTIPO SLD	MUTACIÓN GENÉTICA	PRONÓSTICO
<i>Tipo I (principalmente hallazgos craneofaciales)</i>	<i>TGFB1</i>	Edad media de muerte, 26,1 años
<i>Tipo II (principalmente hallazgos cutáneos)</i>	<i>TGFB2</i>	Edad media de muerte, 26,1 años. Complicaciones catastróficas en el embarazo..
<i>Tipo III (principalmente enfermedad aneurisma-osteoartritis)</i>	<i>SMAD3</i>	Comienzo relativamente tarde del syndrome (a los 40 años)
<i>Tipo IV (principalmente hallazgos Marfan-like)</i>	<i>TGFB2</i>	Sin datos actualmente

Fuente. referencia 7.

Fig. 9

Hallazgos en RM:

- ✓ Dilatación de la raíz aortica.
- ✓ Aneurismas afectando arterias de la cabeza, cuello y ramas torácicas y abdominales de la aorta (fig. 10 y 11).
- ✓ Disección aortica: el riesgo de disecciones aortica aguda tipo B, coronarias, mesentérica superior y arterias iliacas pueden ocurrir sin dilatación previa en los tipos I, II y III [7,8].
- ✓ Válvula aortica bicúspide (fig. 12).
- ✓ Tortuosidad vascular: puede desarrollarse en cualquier vaso, pero mas frecuentemente encontrada en vasos del cuello [7].
- ✓ Escoliosis y espondilolistesis.
- ✓ Ectasia dural (figura 13).
- ✓ Rotura espontanea de intestino o bazo.



Fig. 10: A y B: angio-RM cerebral TOF sin contraste; C: VRT del polígono de Willis. A y B muestran formaciones aneurismáticas dependiendo de las arterias cerebral media derecha y vertebral izquierda respectivamente (flechas en C) y ectasia arterial difusa de arterias cerebrales en mujer de 19 años con síndrome de Loeys-Dietz.

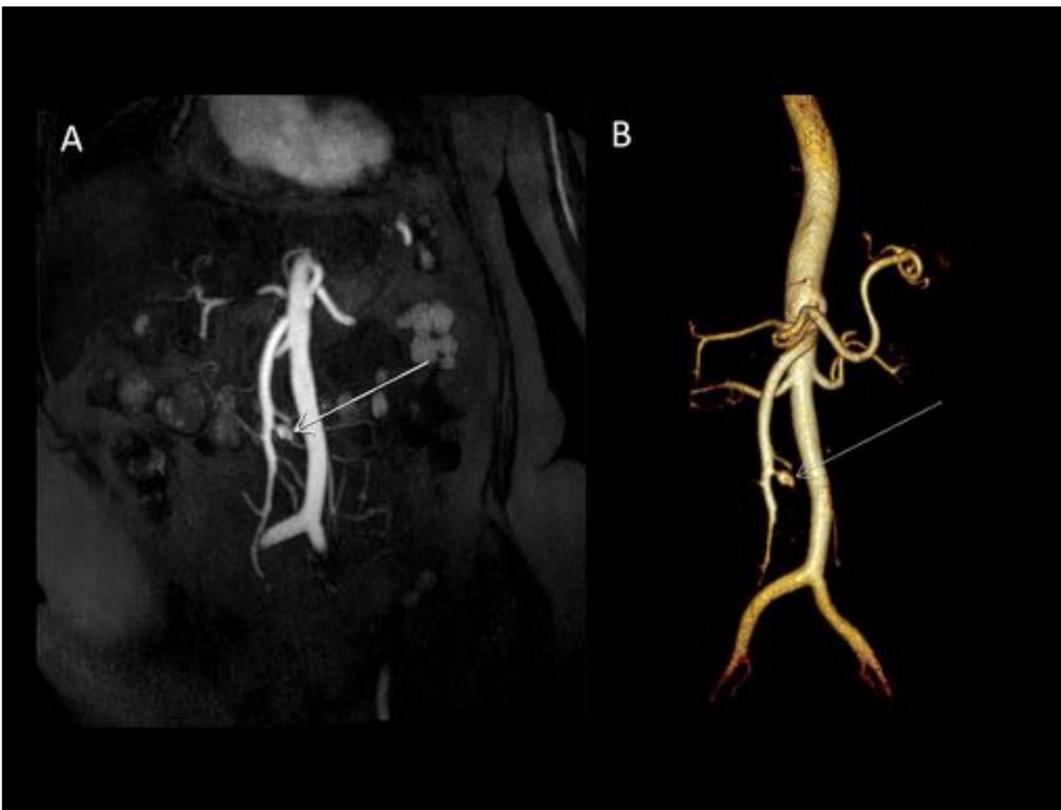


Fig. 11: A: angio-RM coronal postcontraste; B: VRT post-contraste. Aneurisma dependiente de arteria rama yeyunal de arteria mesentérica superior (flechas) en una mujer de 71 años con síndrome de Loeys-Dietz.

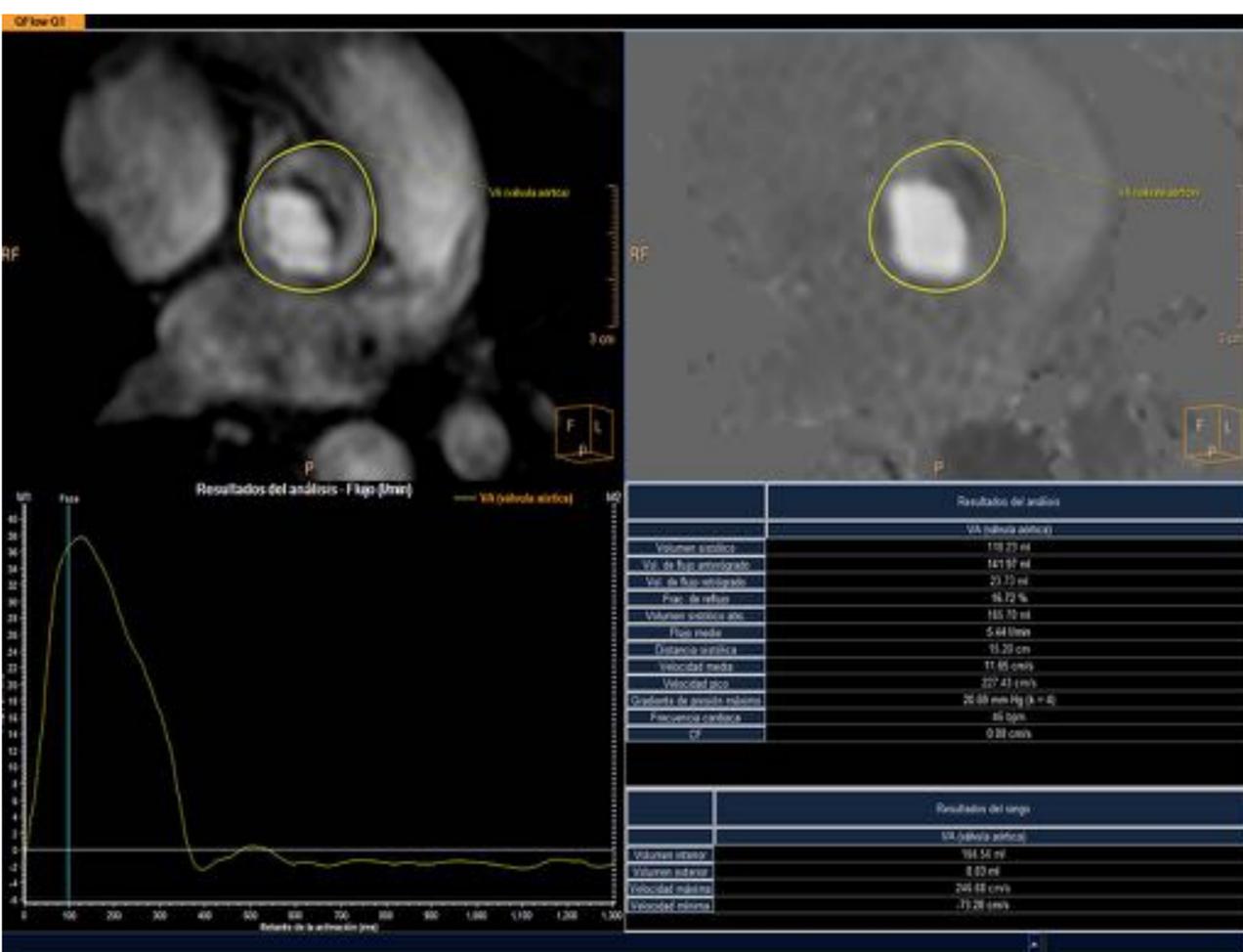


Fig. 12: Estudio valvular mediante secuencias Q-Flow (contraste de fase). Muestra válvula aórtica bicúspide con fracción regurgitante dentro de límites normales.

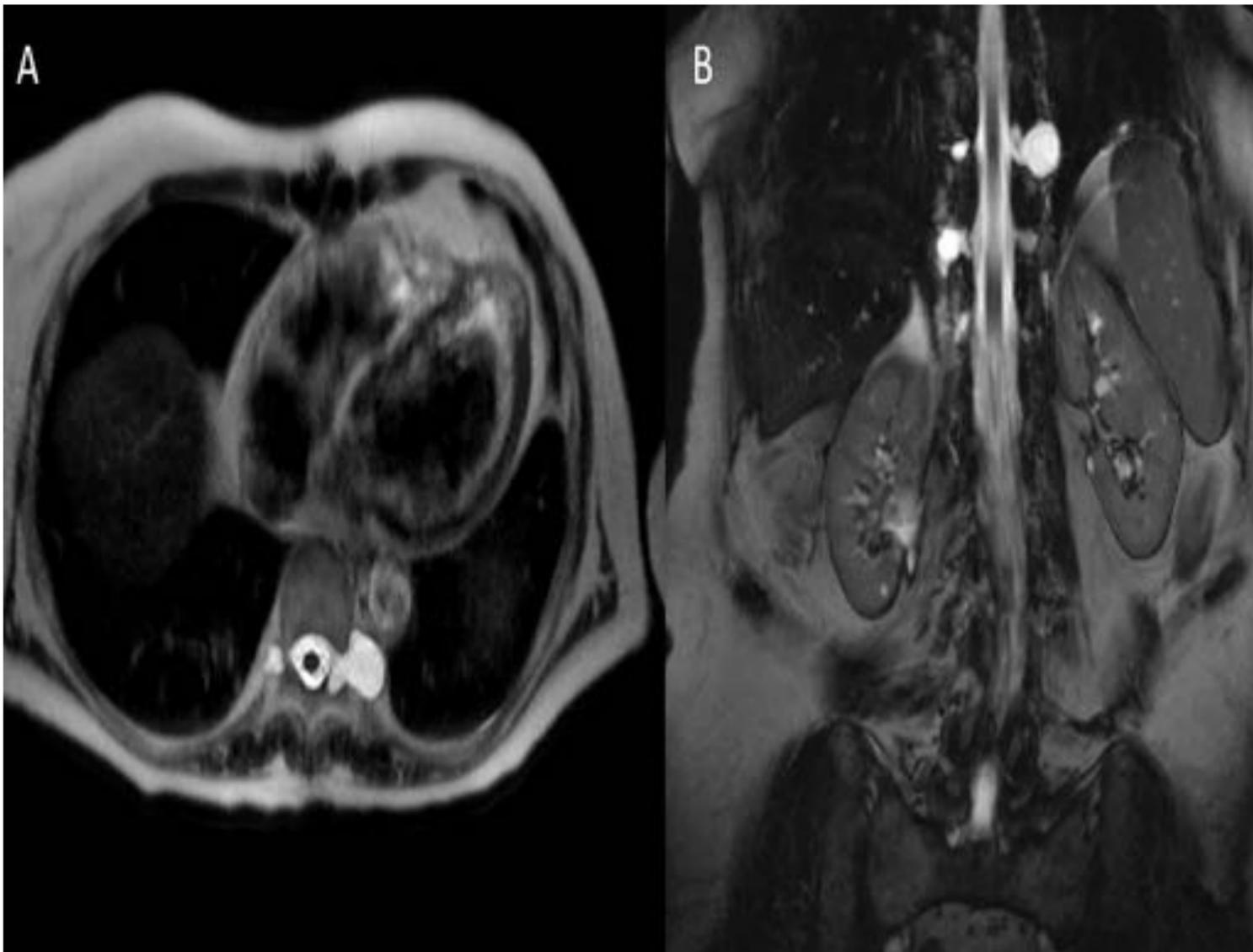


Fig. 13: A y B: axial y coronal T2 HASTE. Muestran imágenes quísticas dependientes de los espacios foraminales derales que corresponden con ectasia dural en el mismo paciente de la figura 11.

La OMS aun no ha establecido guías o criterios para diagnóstico por imagen, seguimiento radiológico o intervenciones de tratamiento [7]. El seguimiento por RM se debe adaptar a cada institución basada en su experiencia. En nuestra institución, realizamos angiografía por RM cerebral y de aorta completa y sus ramas desde el cuello hasta la pelvis anual, siguiendo el protocolo previamente descrito.

Síndrome de Ehler Danlos:

Incluye un grupo genética y clínicamente heterogéneo de enfermedades del tejido conectivo con 13 subtipos y una prevalencia del 4-10/100.000. El tipo vascular (tipo IV), basado en mutaciones en el gen del procolágeno tipo 3 (COL3A1) ocurre en menos del 5% de los casos, pero tiene el peor pronóstico [1,2,3,11].

Hallazgos por RM:

- ✓ Aneurisma de raíz aortica: no es frecuente [3].
- ✓ Disección espontanea y/o rotura aortica: con o sin dilatación previa [11].
- ✓ Disección y/o rotura de vasos de mediano calibre como arterias renales, iliacas, mesentérica, femoral y hepática (fig. 14) [2].
- ✓ Fistula carótido-cavernosa: criterio mayor para síndrome de Ehler Danlos tipo IV [2].



Fig. 13: A: coronal THRIVE post contraste; B VRT post contraste. Muestra irregularidad en arteria ilíaca común derecha (circulo en A) y gran hematoma heterogéneo con extravasación activa de contraste (visto en B).

Los pacientes tienen un 25% de riesgo de experimentar una complicación vascular mayor a la edad de los 20 años y la esperanza de vida es alrededor de los 48 años [1].

Síndromes aórticos genéticos raros:

Existen otros varios síndromes aórticos genéticos raros como el síndrome de tortuosidad y síndrome de aneurisma y osteoartritis causados por mutación SMAD3 (asociado al síndrome de Loey's Dietz), síndrome de Shprintzen-Goldberg (FBN1), síndrome de aneurisma y disección de aorta torácica familiar (MYH11 y ACTA2) que causan dilatación aórtica y disección [1,3,7].

No existen aun recomendaciones definitivas respecto a técnicas de imagen en estos síndromes altamente raros.

Hay algunas condiciones que son frecuentes como la hipercolesterolemia familiar (gen LDLR), enfermedad renal poliquística autosómica dominante (gen PKD1) y válvula aórtica bicúspide (vía de señalización NOTCH1) que raramente causan dilatación aórtica y/o disección [1,3].

CONCLUSIONES:

- Síndromes aórticos como el Marfan, Loeys Dietz o Ehler Danlos son determinados genéticamente es importante una detección precoz de estos pacientes para potencialmente tratar y prevenir complicaciones amenazantes para la vida que pueden disminuir la esperanza de vida.
- La RM juega un papel importante en el diagnóstico precoz y en el seguimiento, identificando complicaciones como la disección o rotura de la aorta dilatada.
- El protocolo de seguimiento debe ser individualizado basados en el síndrome específico, mutación, historia familiar y hallazgos basales.

REFERENCIAS:

1. Jain, Deepali, et al. "Causes and Histopathology of Ascending Aortic Disease in Children and Young Adults." *Cardiovascular Pathology*, vol. 20, no. 1, Jan. 2011, pp. 15–25, 10.1016/j.carpath.2009.09.008.
2. Meester, Josephina A. N., et al. "Differences in Manifestations of Marfan Syndrome, Ehlers-Danlos Syndrome, and Loeys-Dietz Syndrome." *Annals of Cardiothoracic Surgery*, vol. 6, no. 6, Nov. 2017, pp. 582–594, 10.21037/acs.2017.11.03.
3. Weinrich, Julius Matthias, et al. "Current and Emerging Imaging Techniques in Patients with Genetic Aortic Syndromes." *RöFo - Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Röntgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren*, vol. 192, no. 01, 6 June 2019, pp. 50–58, 10.1055/a-0914-3321.
4. Ha, Hong Il, et al. "Imaging of Marfan Syndrome: Multisystemic Manifestations." *RadioGraphics*, vol. 27, no. 4, July 2007, pp. 989–1004, 10.1148/rg.274065171.
5. Murphy, D. J., et al. "Vascular CT and MRI: A Practical Guide to Imaging Protocols." *Insights into Imaging*, vol. 9, no. 2, 14 Mar. 2018, pp. 215–236, 10.1007/s13244-018-0597-2.
6. Simpson, JohnM, and Henry Chubb. "The Use of Z-Scores in Paediatric Cardiology." *Annals of Pediatric Cardiology*, vol. 5, no. 2, 2012, p. 179, 10.4103/0974-2069.99622.
7. Loughborough, William W., et al. "Cardiovascular Manifestations and Complications of Loeys-Dietz Syndrome: CT and MR Imaging Findings." *RadioGraphics*, vol. 38, no. 1, Jan. 2018, pp. 275–286, 10.1148/rg.2018170120.
8. Aalberts, J. J. J., et al. "The Many Faces of Aggressive Aortic Pathology: Loeys-Dietz Syndrome." *Netherlands Heart Journal*, vol. 16, no. 9, Sept. 2008, pp. 299–304, 10.1007/bf03086168.
9. van de Laar, Ingrid M B H, et al. "Mutations in SMAD3 Cause a Syndromic Form of Aortic Aneurysms and Dissections with Early-Onset Osteoarthritis." *Nature Genetics*, vol. 43, no. 2, 9 Jan. 2011, pp. 121–126, 10.1038/ng.744.
10. von Kodolitsch, Yskert, et al. "Perspectives on the Revised Ghent Criteria for the Diagnosis of Marfan Syndrome." *The Application of Clinical Genetics*, no. 8, June 2015, p. 137, 10.2147/tacg.s60472.
11. Frank, Michael, et al. "Vascular Ehlers-Danlos Syndrome." *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 73, no. 15, Apr. 2019, pp. 1948–1957, 10.1016/j.jacc.2019.01.058.