



Síndrome de Loeys-Dietz como causa de disección aórtica tipo A. Presentación de caso

Loeys-Dietz syndrome as a cause of aortic dissection type A. Presentation of the case

Jany Rodríguez Londres^I, Roger Ravelo Dopico^{II}, Gretell Medina Guirola^I, Lisbeth González González^I y Ailema Alemán Fernández^I

^I Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

^{II} Departamento Cardiología Intervencionista. Hospital Militar Carlos J. Finlay. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El síndrome de Loeys-Dietz es una enfermedad de origen genético con transmisión autosómica dominante que se define por una tríada característica: tortuosidad y aneurismas arteriales, hipertelorismo y úvula bífida o hendidura del paladar. La afectación arterial, en especial la dilatación y disección de la aorta, es la causa más frecuente de muerte en los pacientes afectados. Se presenta un caso clínico con las características antes mencionadas, realizándose el diagnóstico de esta entidad tan poco frecuente e interesante, como causa de disección aórtica tipo A.

Palabras clave: Síndrome Loeys-Dietz, aneurisma, disección aórtica.

ABSTRACT

Loeys-Dietz syndrome is considered a genetic disorder with autosomic dominant transmission and defined by a characteristic triad: generalized arterial tortuosity and aneurysms, hypertelorism and cleft palate or split uvula. The arterial affection, especially aortic dissection and dilatation, is the main cause of death in those patients. It is presented a clinic case with mentioned characteristics, being carried out the diagnosis of this entity so not very frequent and interesting, like cause of dissection aortic type A.

Key words: Loeys-Dietz syndrome, aneurysm, aortic dissection.

Correspondencia: Jany Rodríguez Londres. Departamento de Cardiopatía Isquémica, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Calle 17 # 702, Plaza de la Revolución, 10400 La Habana, Cuba. **Correo electrónico:** jangrodriguez@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Loeys-Dietz es una enfermedad autosómica dominante del tejido conectivo, descrito previamente como Síndrome Furlong en 1987 y en el 2005 con su nombre actual por Bart L. Loeys, del Centro de Medicina Genética de Gante, en Bélgica, y por Harry Dietz, de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, de Baltimore;^{1,2} estudiado inicialmente en 10 familias con los siguientes hallazgos clínicos:

Vasculares:

Dilatación o disección de la aorta, presente en el 95% de los casos, y/o aneurismas y tortuosidad arterial. Pueden tener prolapso valvular mitral, ectasia de la arteria pulmonar, ductus arterioso persistente, defectos septales atriales y válvula aórtica bicúspide.^{3,4}

Esqueléticos:

Pectus excavatum o pectus carinatum, escoliosis, laxitud articular, signos del pulgar y la muñeca positivos y/o pies varo equinos. Puede presentarse aracnodactilia, pies planos y osteoporosis.²⁻⁴

Craneofaciales:

Hipertelorismo ocular, úvula bífida ó paladar hendido, craniosinostosis con dolicocefalia, braquicefalia y pueden tener hipoplasia malar con retrognatia.^{2,3}

Cutáneos:

Piel fina con circulación venosa muy visible, friable y con mala cicatrización.^{2,5}

Otros:

Trastornos de refracción (miopía), displasia del esmalte dentario e inestabilidad atlantoaxil. Es

también reportado ruptura espontánea de bazo, intestino o útero durante la gestación.³⁻⁵

Este síndrome se asocia a mutaciones del gen FBN-1 que codifican los receptores tipo I (TGFB1) y tipo II (TGFB2) del factor de crecimiento de transformación beta (TGF- β). Las mutaciones provocan un aumento de la señalización intracelular del TGF- β y ello da lugar a un aumento en la expresión de metaloproteinasas (MMP-2 Y MMP-9) y el contenido de ácido hialurónico en el espacio extracelular. El resultado es la incapacidad del tejido conectivo para mantenerse unido, lo que constituye una amenaza importante a la integridad de la aorta y de muchos vasos sanguíneos.^{2,6,7} Una de las dificultades para detectar la enfermedad es que se confunde con el síndrome de Marfán, pero con peor pronóstico, ya que los pacientes mueren con una edad media de entre 20 y 22 años.⁷

La afectación arterial, en especial la dilatación aórtica y la disección, es la causa más frecuente de muerte.⁸ Por la alta mortalidad que tiene la disección aórtica aguda es de vital importancia el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de enfermedades que predisponen a padecer esta condición con alta letalidad. Por tal motivo presentamos este interesante caso que debe ser del conocimiento de todos.

CASO CLÍNICO

Paciente OIR de 32 años, operado en 1998 por una disección aórtica proximal de causa no precisada, colocándose un conducto valvado a ese nivel. Se mantuvo asintomático hasta mayo del 2008, cuando comienza con dolor recurrente en fosa lumbar izquierda con irradiación a flanco izquierdo y mesogastrio, por lo que acudió al hospital en su provincia de residencia, donde se interpreta este cuadro como un cólico nefrítico y se trató como tal. A pesar del tratamiento no se observó mejoría clínica por lo que se decidió ingresar para estudio.

APF relevante: Madre fallecida súbitamente a los 45 años.

Al examen físico se encontró en el aparato cardiovascular un chasquido protésico en foco aórtico, soplo sistólico II/VI en foco aórtico y pulsos pedios disminuidos. En el aparato digestivo la presencia de úvula bífida y tumoración abdominal pulsátil en flanco izquierdo que se extendía hasta fosa ilíaca izquierda y mesogastrio.

Estudios realizados

Ultrasonido abdominal: Dilatación de la aorta abdominal en toda su extensión que en el corte

transversal mide 80 mm y en el longitudinal 76mm.

Ecocardiograma: Dilatación importante del arco aórtico y vasos que emergen del mismo en vista supraesternal eje largo. En eje corto vista supraesternal la aorta ascendente mide 42mm y la rama derecha de la arteria pulmonar 20 mm. Se visualiza tronco de la coronaria izquierda dilatado emergiendo de la aorta en eje corto de grandes vasos (Figura 1).

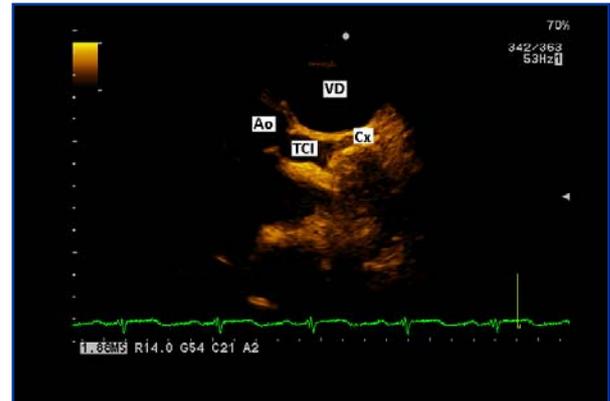
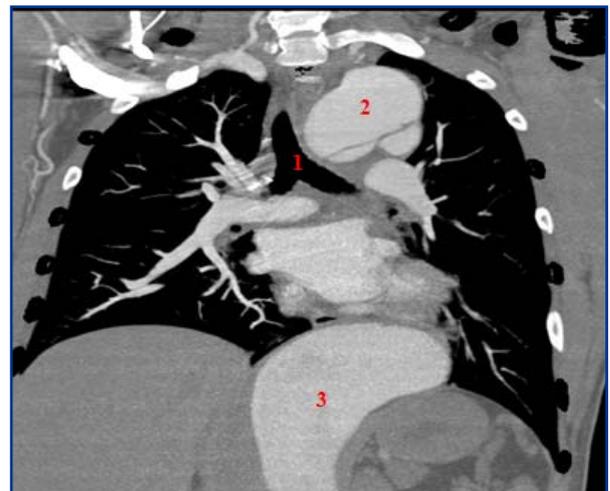


Figura 1. Ecocardiograma vista eje corto de grandes vasos. TCI dilatado, con diámetro transversal de 13 mm emergiendo de la aorta. VD: Ventrículo derecho, Ao: Aorta, TCI: Tronco de la arteria coronaria izquierda, Cx: Arteria circunfleja.



2. Tomografía multicortes de la aorta Toraco-abdominal. Corte sagital. 1-Tráquea desplazada. 2- Luz falsa en la aorta torácica. 3- Aorta abdominal dilatada.

Tomografía Toraco-abdominal: Disección de la aorta que comienza a 0,75cm de la anastomosis. El conducto mide a la altura de la rama derecha de la pulmonar 2,43 x 3,14 cm. Compresión y desplazamiento de la tráquea y el esófago (Figura 2). Tronco Braquiocefálico emerge de la luz verdadera y las arterias carótida y subclavia izquierda de la falsa luz (Figura 3). Imagen de adición en la concavidad del arco aórtico con aspecto de aneurisma del ductus (Figura 4). Por debajo del diafragma se observa una imagen muy dilatada

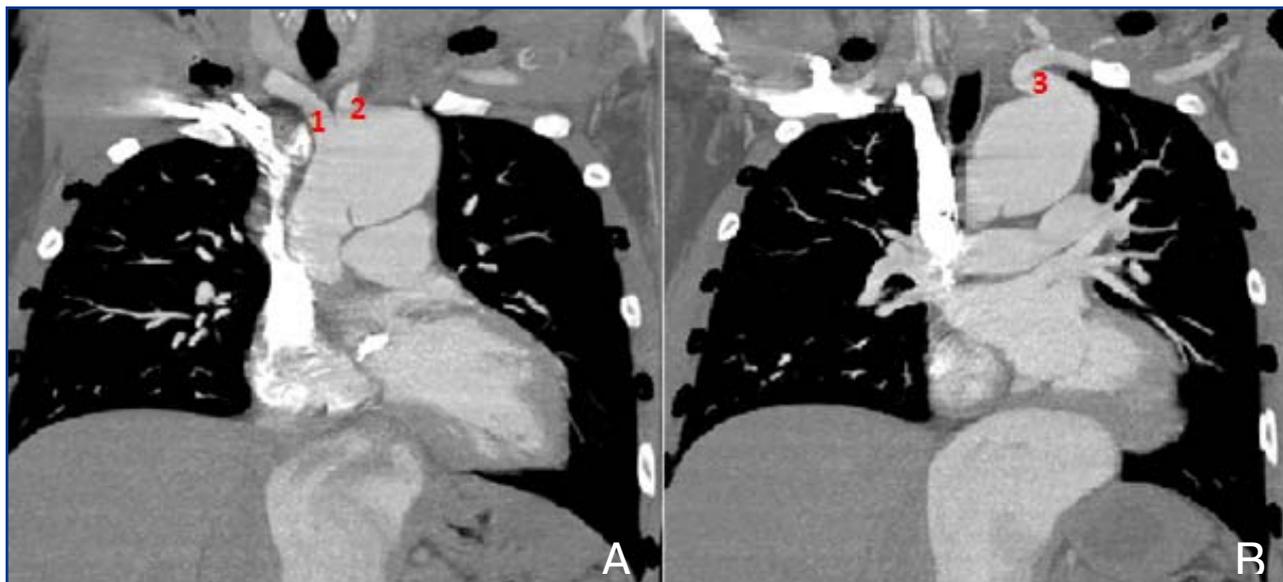


Figura 3. Tomografía multicortes de la aorta torácica y abdominal. Corte sagital A: Tronco braquiocefálico emergiendo de la luz verdadera (1). Arteria carótida izquierda emergiendo de la luz falsa (2). B: Arteria Subclavia izquierda acodada emergiendo de la luz falsa (3).

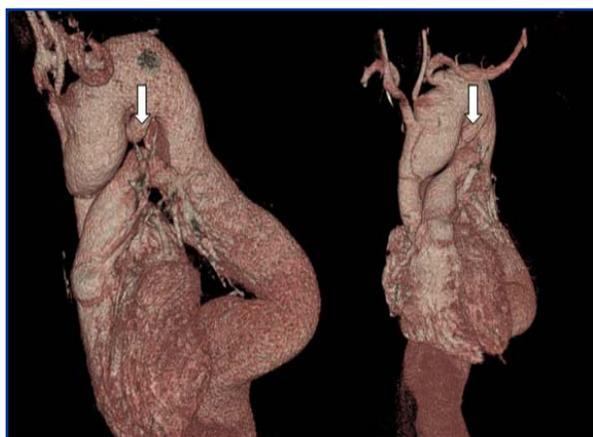


Figura 4. Reconstrucción tridimensional de la Tomografía multicortes de la aorta torácica y abdominal. La flecha blanca indica un aneurisma del ductus arterioso.

con una zona de trombosis hacia la derecha (Figura 5). El tronco celiaco, arterias mesentérica y renales emergen de la falsa luz.

Se interconsulta el caso con especialistas en genética médica para llegar a un diagnóstico definitivo, concluyéndose como un Síndrome de Loey Dietz. Se realiza estudio genético a la descendencia y se confirma la presencia del mismo síndrome en una de las hijas con iguales hallazgos al examen físico y dilatación significativa de la raíz aórtica en el ecocardiograma.

DISCUSIÓN

Desde un punto de vista clínico, se ha definido en la literatura una tríada que distingue al síndrome en cuestión caracterizada por: tortuosidad excesiva y aneurismas arteriales, hipertelorismo y

úvula bífida o hendidura del paladar;^{7,9} hallazgos presentes en el paciente estudiado que establecen el diagnóstico clínico de la enfermedad. Otro elemento de gran magnitud que apoya el diagnóstico son los antecedentes familiares de muerte súbita en familiares de primer grado y personales de disección aórtica proximal de etiología no precisada, lo cual motivó un estudio profundo para descartar las etiologías más frecuentes y conocidas de esta entidad recurrente en este paciente.

Recientemente, el síndrome de Loey-Dietz se ha dividido en dos tipos: tipo I donde se presenta afectación craneofacial (hendidura del paladar, hipertelorismo o craniosinostosis) y tipo II sin afectación craneofacial pero sí úvula bífida y predominio de los signos similares al síndrome de Ehlers-Danlos: al menos dos de las características asociadas a este síndrome (ruptura visceral, laxitud articular, piel traslúcida o aterciopelada, dermatólisis, cicatrización amplia y atrófica).^{6,10}

Aquellos pacientes con afectación craneofacial tienen habitualmente una afectación arterial más severa y agresiva;² dato que coincide con los elementos recogidos en el presente caso, considerado tipo I con afectación masiva de todo el árbol arterial, evidenciado por los estudios de imágenes realizados. Los individuos que padecen el tipo I necesitan una cirugía precoz con una media de edad de 16,9 años respecto al tipo II con 26,9 años y mueren mucho antes (22,6 años versus 31,8 en tipo II).¹⁰

La dilatación y/o disección aórtica tienen lugar a edades más tempranas y con diámetros arteriales menores en comparación al síndrome de Marfán. Por ello, es necesario un diagnóstico y

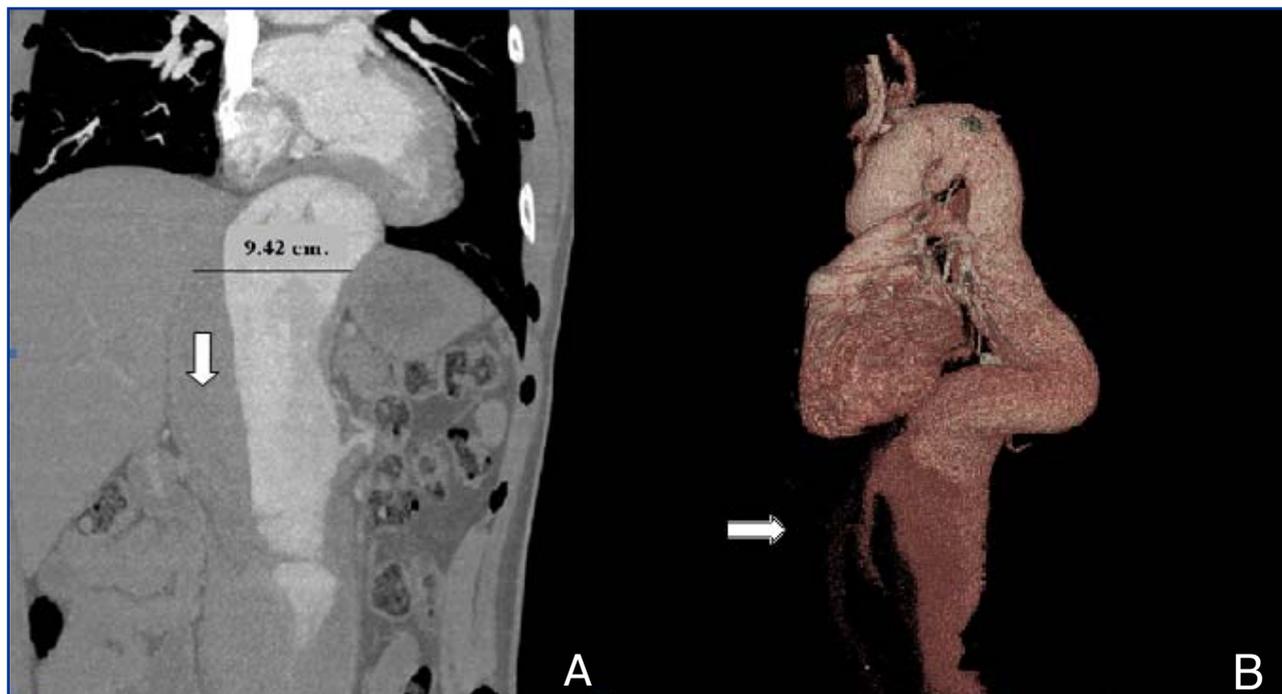


Figura 5. A: Tomografía multicortes de la aorta abdominal donde se observa la luz falsa que mide 9,42cm y zona de trombosis señalado con la flecha blanca. B: Reconstrucción tridimensional de tomografía multicortes que muestra defecto de lleno a nivel de aorta abdominal correspondiente con trombosis de la luz falsa.

tratamiento quirúrgico precoz (cuando el diámetro de la aorta exceda los 40 mm).^{1,10}

Aunque actualmente no existe un tratamiento definitivo; la investigación de Lacro et al, ofrece esperanzas respecto al empleo del losartán, un bloqueador de los receptores de angiotensina II. En estudios preliminares con animales, este fármaco mostró la capacidad de inhibir la actividad del TGF-beta y prevenir los aneurismas, disminuyendo o retrasando la aparición temprana de las complicaciones letales.¹¹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Furlong J, Kurczynski T W, Hennessy JR. 4. New marfanoid syndrome with craniosynostosis. *Am J Med Genet.* 1987; 26:599-604.
2. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Tammy HT, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nature Genetics.* 2005; 37(3):273-81.
3. Loeys BL, Dietz HC. Loeys-Dietz Syndrome. *Gene Reviews.* NCBI Bookshelf [serial online] 2008. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf>.
4. OMIM. On Line Mendelian Inheritance in Man. [serial online] 2008 URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>.
5. Yetman AT, Beroukhir RS, Ivy DD, Manchester D. Importance of the clinical recognition of Loeys-Dietz syndrome in the neonatal period. *Pediatrics.* 2007; 119: 1199-202.
6. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *New Eng J Med.* 2006; 355: 788-98.
7. Singh KK, Rommel K, Mishra A, Karck M, Haverich A, Schmidtke J, et al. TGFBR1 and TGFBR2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome human mutation. 2006; 27(8):770-77.
8. Viassolo V, Lituania M, Marasini M, Dietz H, Benelli F, Forzano F, et al. Fetal aortic root dilation: A prenatal feature of the Loeys-Dietz Syndrome. *Prenat Diagn.* 2006; 26: 1081-83.
9. Akutsu K, Morisaki H, Takeshita S, Sakamoto SH, Tamori Y, Yoshimuta T, et al. Phenotypic heterogeneity of Marfan-like connective tissue disorders associated with mutations in the transforming growth factor-receptor genes. *Circ J.* 2007; 71:1305-09.
10. Joshua M. Gene mutations and familial thoracic aortic aneurysms: a walk on the mild side. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4:4-6.
11. Lacro R, Dietz HC, Wruck L, Bradley T, Colan S, Devereux R, et al. Rationale and design of a randomized clinical trial of β -blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *Am Heart J* 2007; 154(4):624-31.

Recibido: 19 de septiembre del 2011.

Aceptado: 11 de noviembre del 2011.