

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Cartas científicas

Síndrome de Loeys-Dietz: importancia del estudio genético para el cribado de la enfermedad cardiovascular



Loeys-Dietz syndrome: importance of the genetic study for the screening of cardiovascular pathology

Sr. Editor:

El síndrome de Loeys-Dietz (LDS) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por la tríada clínica de tortuosidad arterial/aneurisma, hipertelorismo y úvula bífida o paladar hendido. Descrita por Loeys et al. en 2005¹, es considerada una enfermedad con una agresiva afección arterial, lo que se asocia con una alta mortalidad, por lo que la indicación para tratamiento quirúrgico en aneurismas aórticos desciende hasta los 4,2 cm en algunos informes². En la actualidad se desconoce la prevalencia de este síndrome, pero el 95% de los casos con diagnóstico clínico tienen mutaciones en los genes que codifican para receptores beta de factor de crecimiento 1 y 2.

Se presenta el caso de un varón de 36 años de edad con sospecha de síndrome de Ehlers-Danlos por antecedentes de hiperlaxitud ligamentosa en la juventud. Había sido estudiado por cifoescoliosis y luxación del codo izquierdo recidivante, así como por lesiones angiomasas tipo *nevus* de Spitz. Sin antecedentes familiares de interés, se envió a nuestro servicio con el diagnóstico de valvulopatía aórtica y dilatación aneurismática de raíz aórtica de 57 mm (fig. 1). Mediante angiotomografía computarizada de aorta completa no se observó aneurisma en ninguna otra localización.

Se realizó cirugía de raíz aórtica según técnica de Bono-Bentall y resección de raíz aórtica con desinserción de los ostium coronarios y exéresis de velos aórticos. Posteriormente se realizó implante de tubo valvulado con prótesis mecánica número 25 y anastomosis de ambas coronarias al tubo valvulado. Anastomosis distal previo a la salida del tronco braquiocefálico.

El paciente tuvo un posoperatorio satisfactorio tanto en la UCI como en planta, sin complicaciones.

Debido a las características fenotípicas que presentaba el paciente y la sospecha de síndrome familiar, se decidió realizar estudio genético en el paciente. En dicho estudio se puso de manifiesto la mutación c.1187G>A (p.Cys396Tyr) del gen



Figura 1 – Angiotomografía computarizada torácica del paciente con dilatación de raíz aórtica.

TFBR2 en heterocigosis, considerada patogénica e identificada como causante del LDS. Desde el servicio de genética se recomendó la realización de estudio de segregación familiar en familiares sanos de primer grado. Se realizó el estudio de los padres y hermanos del paciente y se encontró la misma mutación en heterocigosis en la madre del paciente por lo que se recomendó su valoración y estudio.

Al valorar a la madre del paciente, y tras estudio radiológico, se identificó en ella la presencia de un aneurisma de aorta abdominal infrarrenal con criterios quirúrgicos. Se realizó la cirugía abierta de dicho aneurisma de manera reglada y sin complicaciones a destacar.

Hasta en el 20% de los pacientes diagnosticados con aneurisma de aorta torácica se detecta un sustrato genético predisponente. El síndrome de Marfan es el mayor exponente de los aneurismas de aorta torácica familiares,

pero se debe establecer el diagnóstico diferencial con múltiples enfermedades del tejido conectivo con características fenotípicas y manifestaciones clínicas similares, como es el LDS³.

Las principales mutaciones descritas en el LDS se encuentran en el receptor I y II del factor de crecimiento transformante β (TGFB1 y TGFB2), aunque también se pueden encontrar en SMAD2, SMAD3 y TGFB3.

Se indica realizar el estudio genético mediante test de TGFB1/2 en⁴:

- Pacientes con tríada característica de LDS (hipertelorismo, úvula bífida y aneurisma/tortuosidad aórtica/arterial).
- Pacientes con aneurisma aórtico/arterial combinado con otras características fenotípicas incluyendo aracnodactilia, craneosinostosis, esclera azul, retraso mental, válvula aórtica bicúspide, ductus arterioso permeable, defectos de septum auricular/ventricular.
- Pacientes con fenotipo Ehlers-Danlos vascular con colágeno tipo III normal, pero con alteraciones típicas en piel e hiperlaxitud articular.
- Pacientes con fenotipo Marfan, que no cumplen criterios para su diagnóstico.
- Familias con aneurismas aórticos torácicos autosómicos dominantes, especialmente aquellas con disección aórtica/arterial precoz, tortuosidad aórtica/arterial, asociación con defectos septales y ductus arterioso permeable.

Nuestro paciente se catalogó de síndrome de Ehlers-Danlos por presentar hiperlaxitud articular, por lo que debía entrar en la indicación para el estudio genético realizado.

Una vez establecido el diagnóstico en un paciente con una cardiopatía familiar, como es el LDS, se recomienda (clase I) investigar a los parientes de primer grado de consanguinidad (hermanos y padres) para identificar la forma familiar en la que todos los parientes tienen un 50% de probabilidades de ser portadores de la mutación/enfermedad familiar.

Hoy en día se debe incluir el estudio genético en el arsenal diagnóstico clínico habitual, por parte de unidades especializadas. Se debe realizar un árbol familiar detallado de 3 generaciones y evaluar detenidamente a los familiares⁵.

Se debe hacer diagnóstico diferencial con cardiopatías por fenocopias que tienen habitualmente un curso clínico y un tratamiento diferente.

En cuanto al tratamiento de la dilatación aórtica si existe, se basa típicamente en la dimensión absoluta de la aorta, la tasa de progresión de la dilatación y la funcionabilidad de la válvula aórtica. Según las últimas guías europeas de valvulopatías publicadas en 2017, en pacientes con LDS, se establece con una indicación clase IIa, la consideración de cirugía de raíz aórtica en pacientes con un diámetro máximo de ≥ 45 mm. Consideramos que en pacientes con mutación en los genes descritos se podría indicar cirugía incluso con diámetros ≥ 40 mm, ya que la enfermedad vascular que presentan suele ser más generalizada y agresiva en comparación con el síndrome de Marfan.

Para el seguimiento cardiológico y cardiovascular en pacientes con síndrome de Loeys-Dietz se debe recomendar: a) ecocardiograma Doppler color anual, o más frecuente, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad aórtica; b) medicación para bajar la presión, bloqueadores del receptor de la angiotensina II, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), bloqueadores beta; c) control estricto de la hipertensión arterial; d) restricción del ejercicio, que incluye deportes competitivos o de contacto, ejercicios isométricos (sentadillas, flexiones de brazos, levantamiento de pesas), ejercicios exhaustivos; e) se deben evitar medicaciones que impactan negativamente en el sistema cardiovascular, que incluyen medicación estimulante (descongestivos, cierta medicación para déficit de atención y vasoconstrictores —triptanos— para el tratamiento de la migraña); f) profilaxis para endocarditis bacteriana en pacientes con prótesis valvulares para procedimientos dentales u otros procedimientos invasivos; g) tratamiento según protocolo de la fibrilación auricular y otras arritmias y h) interconsulta con un cirujano cardiovascular cuando las dimensiones de la raíz aórtica lo requieran⁶.

El motivo principal de la descripción de este caso clínico es por la escasa incidencia y prevalencia de casos presentes en la población y la importancia de la recomendación del estudio genético en pacientes con sospecha clínica de cardiopatía vasculopatía familiar, con vistas a prevenir las posibles complicaciones letales de pacientes no diagnosticados. En nuestro caso el hecho de realizar un estudio genético al sujeto índice hizo que se pudiera diagnosticar y tratar a una paciente con una enfermedad aneurismática susceptible de complicación fatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 TGFB1 or TGFB2. *Nat Genet.* 2005;37:275-281.
2. Estrera, Anthony L. Loeys-Dietz syndrome: We have come a (Fur)long way. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:453-454.
3. Fortuny E, Cañadas V, Vilacosta I. Aneurisma aórtico en síndromes hereditarios Diagnóstico diferencial con síndrome de Marfan. *Cardiocr.* 2011;46:105-108.
4. Arslan-Kirchner M, Epplen JT, Faivre L, Jondeau G, Schmidtke J, de Paepe A, et al. Clinical utility gene card for: Loeys-Dietz syndrome (TGFB1/2) and related phenotypes. *Eur J Hum Genet.* 2011, <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2011.68>.
5. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, Ripoll-Vera T, Evangelista-Masip A, Moya-Mitjans A, et al. Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:300-309.
6. MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, et al. Loeys-Dietz syndrome: A primer for diagnosis and management. *Genet Med.* 2014;16:576-587.

Nuria Miranda Balbuena*, Omar Araji Tiliani, Fernando López-Valdiviezo, Gertrudis Parody, Javier Olarte y José Miguel Barquero
Departamento de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nmirandabalbuena@gmail.com
(N. Miranda Balbuena).

2605-1532/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2020.03.004>

On-line el 26 de abril de 2020

Bloqueo auriculoventricular completo debido a carditis de Lyme. Tratando el eritema migratorio



Complete atrioventricular block due to Lyme carditis. Treating erythema migrans

Sr. Editor:

Se presenta el caso de un paciente de 26 años que consulta en el servicio de urgencias por dolor torácico atípico. En el electrocardiograma al ingreso se evidenció un bloqueo auriculoventricular completo con ritmo de escape ventricular (con morfología de bloqueo completo de rama izquierda del haz de His). Al interrogar al paciente de manera dirigida, refirió haber realizado un viaje 2 meses antes a Croacia, donde, además, presentó un eritema troncular (fig. 1) tras la picadura de un insecto. A su llegada se encontraba estable hemodinámica-



Figura 1 – Eritema troncular izquierdo con forma de diana, sugestivo de eritema migratorio, típico de la enfermedad de Lyme.

mente, con una frecuencia cardíaca de 43 latidos por minuto. En las pruebas complementarias destacó una leve leucocitosis ($11,140/\text{mm}^3$) con una proteína C reactiva levemente elevada ($1,6 \text{ mg/dl}$). Dada la alta sospecha clínica, se inició tratamiento antibiótico empírico con 2 g de ceftriaxona a las 24 y a las 48 h, y se obtuvo un resultado positivo para IgM e IgG para enfermedad de Lyme. La progresión electrocardiográfica se puede apreciar en la figura 2. El paciente firmó el formulario de consentimiento informado para el uso de sus resultados clínicos y su imagen.

La carditis de Lyme tiene una incidencia de entre el 0,3 y el 4% en los casos de enfermedad de Lyme, cuya manifestación principal es el bloqueo auriculoventricular de alto grado (80-90% de los casos de carditis de Lyme)¹. Además, las manifestaciones de la carditis de Lyme son más comunes en hombres (el 65% de los pacientes con manifestaciones cardíacas)². En el Registro Español de Marcapasos el porcentaje de pacientes con miocarditis (donde se incluiría la afectación cardíaca de la enfermedad de Lyme) corresponde al 0,1%³.

En estudios con modelos murinos se demostró una invasión directa de la *Borrelia burgdorferi* del miocardio, por el que tiene un marcado tropismo, en el que produce un pico inflamatorio entre la segunda y la tercera semanas². Además, existe participación del sistema inmune, con infiltración de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, con daños sobre el tejido cardíaco².

En cuanto a las manifestaciones clínicas tras el primer contacto, se pueden señalar las alteraciones de la conducción cardíaca. También hay que recordar que el eritema migratorio suele ser la primera alteración en aparecer, en torno a los 12 días tras la picadura de la garrapata, con resolución completa incluso sin tratamiento antibiótico^{1,2}.

Los pacientes asintomáticos o con bloqueo auriculoventricular de primer grado e intervalo PR < 300 ms pueden ser tratados de manera ambulatoria, los demás requieren ingreso hospitalario. La pauta antibiótica clásica consiste en el tratamiento hospitalario con 2 g cada 24 h de ceftriaxona durante