

Muerte súbita por disección aórtica circunferencial con intususpección íntimo-intimal en un adulto joven con Síndrome de Noonan

Sudden death due to aortic circumferential dissection with intimo-intimal intussusception in a young adult with Noonan Syndrome

Resumen

El Síndrome de Noonan es un trastorno genético de herencia autosómica dominante con expresividad variable y asociado a múltiples anomalías. Las manifestaciones clínicas más importantes de este síndrome son entre otras la estatura corta, cuello ancho, hipertelorismo, exoftalmos y ptosis palpebral. Suelen presentar malformaciones cardíacas tales como la displasia con estenosis valvular pulmonar y la miocardiopatía hipertrófica. El interés de este cuadro en Patología Forense se debe a que es posible su presentación en forma de muerte súbita sin ningún tipo de clínica previa. Se presenta el caso de una persona de sexo masculino de 18 años de edad, el cual se desplomó en la vía pública. Diagnosticado de Síndrome de Noonan sin controles médicos en ese momento. El estudio necrópsico reveló la presencia de una disección aórtica con intususpección íntimo-intimal.

Palabras clave: Síndrome de Noonan. Muerte súbita cardíaca. Válvula aórtica bicúspide. Patología Forense.

Abstract

Noonan syndrome is a relatively common autosomal dominant disorder whose pathophysiology is not fully understood. Its clinical features are characterized by dysmorphic facial features, webbing of the neck, proportionate short stature and heart disease (most commonly pulmonary valve stenosis and hypertrophic cardiomyopathy). In rare occasions, Noonan syndrome could have interest in forensic medicine due to their unexpected presentation as a sudden death episode without previous clinical symptoms. In this report, we present the case of a subject (male, 18 years old) who suddenly collapsed in the street. His parents known the previous NS diagnosis, but at the moment of death he was not under medical control or treatment. Autopsy findings revealed an aortic dissection with intimo-intimal intussusception.

Key words: Noonan syndrome. Sudden cardiac death. Bicuspid aortic valve. Forensic pathology.

Introducción

El síndrome de Noonan fue mencionado por primera vez en el año 1963 por los investigadores Noonan y Ehmke, cuando describieron nueve niños que presentaban anomalías cardíacas congénitas (estenosis pulmonar valvular) y un patrón característico de ojos oblicuos ampliamente espaciados con otras alteraciones de los rasgos faciales¹.

Es un trastorno genético que se puede heredar de una forma autosómica dominante y que afecta al menos a 1 de cada 2.500 niños². No obstante, una

amplia mayoría de los casos parecen ser esporádicos (70%) y en todos ellos la mutación se ha producido en el alelo de origen paterno. La edad paterna parece incrementar el riesgo y, por causas desconocidas, el riesgo de presentar una mutación de novo es mayor en los hijos varones³. Sus principales características clínicas son: la talla baja (de inicio postnatal), el aspecto facial característico y los defectos cardíacos congénitos. La presentación clínica es similar a la del síndrome de Ullrich Turner, por eso también es conocido como "Síndrome de Pseudo Turner", "Síndrome de Turner del Varón" o "Síndrome de Turner masculino" y su gran confusión con éste ha llevado a un

B. Cardona¹
S. Giner¹
JM. Muñoz-Quirós¹
P. Molina²
JM. Ortiz³
R. Bañón⁴

¹Médico Forense.
 Servicio de Patología,
 Instituto de Medicina
 Legal de Alicante.

²Especialista en
 Anatomía Patológica.
 Servicio de Patología,
 Instituto de Medicina
 Legal de Valencia.

³Médico Forense.
 Servicio de Patología,
 Instituto de Medicina
 Legal de Valencia.

⁴Médico Forense.
 Dirección del Instituto
 de Medicina Legal de
 Murcia.

Correspondencia:
 Begoña Cardona Valencia
 Servicio de Patología
 Instituto de Medicina Legal
 Avenida Aguilera, S/N
 03006 Alicante
 E-mail:
 cardona_beg@gva.es

Fecha de recepción:
 12.JUN.2012
 Fecha de aceptación:
 18.JUN.2012

estudio minucioso de la genética del mismo, encontrándose un cariotipo normal a diferencia del síndrome de Turner (45X0).

En el síndrome de Noonan se han identificado 4 genes diferentes alterados: PTPN11, KRAS, RAF1 y SOS1; en aproximadamente el 50% de los casos existen mutaciones del gen PTPN11⁴⁻⁹ en el cromosoma 12q24.1 y en un 20% de los casos, mutaciones en la vía RAS/MAPK (12p12.1)⁵ de señalización intracelular que opera en diversos procesos del desarrollo como la proliferación y diferenciación celular, organogénesis, plasticidad sináptica, crecimiento, apoptosis y envejecimiento celular³.

El fenotipo del síndrome de Noonan se caracteriza por estatura corta, cuello ancho, malformaciones del esternón con *pectus carinatum* (tórax en quilla) y *excavatum* (tórax en embudo), tórax ancho, mamas separadas y bajas, *pterygiumcolli* y *pterygiumaxilar*. El aspecto típico de la cara lo produce el hipertelorismo, el *filtrum* marcado (surco vertical en el centro del labio superior), las fisuras palpebrales antimonoloides, el paladar ojival, la micrognatía, las orejas displásicas de implantación baja y rotadas y los párpados gruesos con epicantus, exoftalmos y ptosis palpebral⁶. La talla final en estos pacientes se alcanza tardíamente y la media oscila entre 161-170±5 cm en los varones y entre 150-153 cm±5 cm en las mujeres (pérdida en la talla final de unas 2 desviaciones estándar respecto a la población de referencia)³. Los varones suelen tener criptorquidia y testículos pequeños¹. Las malformaciones cardíacas más frecuentes son la displasia valvular pulmonar con estenosis variable y la miocardiopatía hipertrófica (MCH)⁷.

La muerte súbita (MS) en estos enfermos es extremadamente rara. Solo hemos encontrado tres casos descritos en la literatura: dos MS asociadas a MCH⁸ y una muerte súbita resucitada, también con MCH⁹.

Descripción del caso

Se trata de un varón de 18 años de edad, el cual se desplomó súbitamente en la vía pública. En sus antecedentes clínicos constaba estar diagnosticado del Síndrome de Noonan desde la infancia con desarrollo psicomotor normal y sin controles médicos en el momento del óbito. En la familia no existían otros miembros que tuvieran un fenotipo similar.

Hallazgos destacados en el examen externo: cadáver correspondiente a un varón de 175 cm de altura y 78 Kg de peso (IMC 25,5 kg/m²) con diversas características anatómicas destacadas: frente amplia,

mentón prominente, pabellones auriculares de inserción baja y con lóbulos de las orejas hacia delante, ojos con hendiduras palpebrales hacia abajo, puente nasal grueso, cuello corto, deformidad esternal con *pectus carinatum* (tórax en quilla) prominencia del pubis y primer dedo de ambos pies en garra.

Hallazgos destacados en el examen interno: corazón de 395 g de peso (valor medio según peso corporal: 345 g [rango 261-455 g]). Grosor pared ventrículo izquierdo: 1,1 cm, tabique interventricular: 1,1 cm y ventrículo derecho: 0,1 cm. Agujero oval no permeable. Válvulas aurículo-ventriculares y pulmonar normales. Válvula aórtica bicúspide. Severa dilatación de la raíz aórtica con disección circular completa de la íntima arterial a la altura del anillo de inserción valvular con desprendimiento completo e intususpección de 5 cm de longitud de la capa interna disecada hasta un área de menor calibre del cayado aórtico (Fig. 1 y 2), extendiéndose por la arteria subclavia izquierda y el tronco braquiocefálico, y obstruyendo completamente las tres luces vasculares (Fig. 3).

El estudio microscópico ofreció los siguientes datos de interés: signos moderados de hipertrofia miocitaria en miocardio ventricular izquierdo con patrón desorganizativo focal en tabique interventricular. Infiltración adiposa miocárdica ventricular derecha anterior y posterior con fibrosis intersticial sin reacción inflamatoria crónica. Necrosis quística de la media arterial aórtica (Fig. 4). Arterioesclerosis renal con microlitiasis y esteatosis hepática en grado leve.

Discusión

Síndrome Noonan y patología cardíaca

El Síndrome de Noonan es un trastorno genético autosómico dominante, clínicamente heterogéneo y caracterizado por una estatura corta, dismorfia facial y torácica y un amplio espectro de alteraciones cardíacas congénitas¹⁰. El diagnóstico se basa en criterios clínicos, pero es complejo por la alta variabilidad de su expresión fenotípica. La afectación cardíaca está presente en el 50-80% de los afectados. Los defectos más frecuentemente encontrados son la estenosis pulmonar valvular (20-50%) y la miocardiopatía hipertrófica (20-30%). Se han descrito también, aunque en menor proporción, defectos septales atriales (6-10%) y ventriculares (5%) o ductus arterioso persistente (3%)¹¹. Existen muy pocos casos descritos de síndrome de Noonan con patología valvular aórtica: tres casos con estenosis valvular¹²⁻¹⁴ y uno con válvula bicúspide¹⁵ y/o dilatación de la raíz aórtica¹⁶ y en sólo dos de ellos complicada con

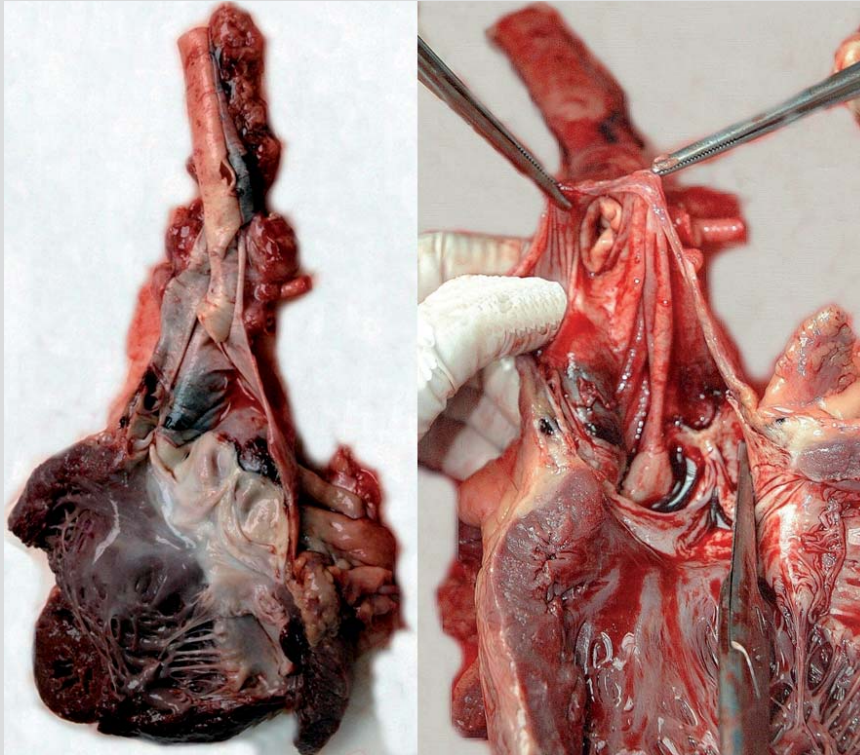


Figura 1.
Ventrículo izquierdo, válvula aórtica bicúspide y aorta.
Severa dilatación de la raíz aórtica con disección circular completa de la íntima arterial a la altura del anillo de inserción valvular. Desprendimiento completo e intususpección de la capa interna disecada en la aorta ascendente.

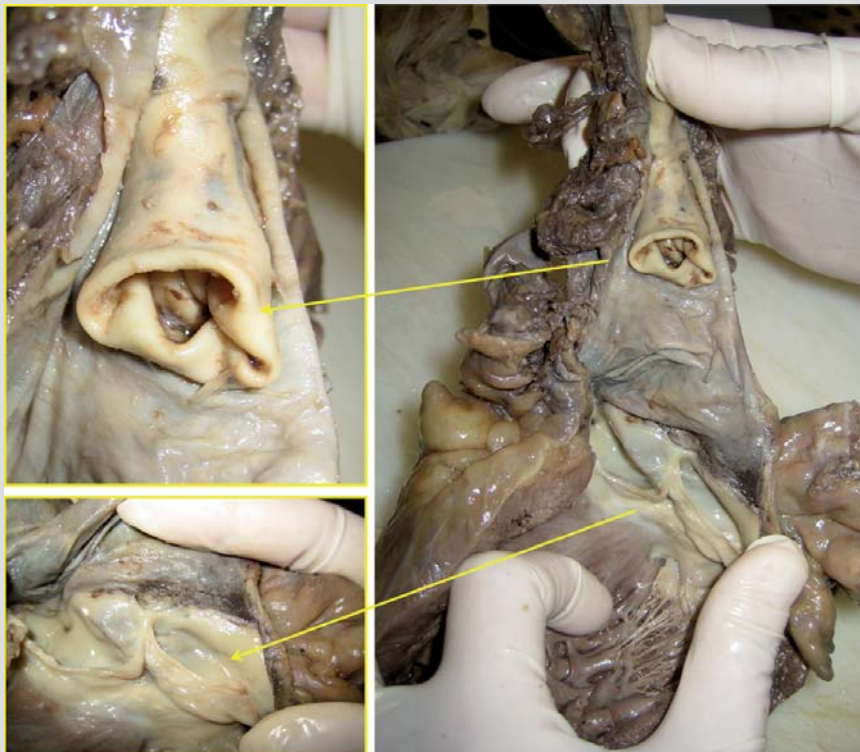


Figura 2.
Fijación en formaldehído.
El segmento invaginado (5 cm de longitud) alcanza un área de menor calibre del cayado aórtico.

Figura 3.

Corte transversal del cayado de la aorta a la altura de la salida de los troncos supra-aórticos (imagen izquierda). Se observa la pared invaginada en el interior del tronco braquiocefálico y no así en la carótida primitiva izquierda (imagen derecha superior). La imagen inferior derecha se corresponde con una fotografía panorámica (Tricrómico de Masson, 2x) del corte transversal de la aorta.

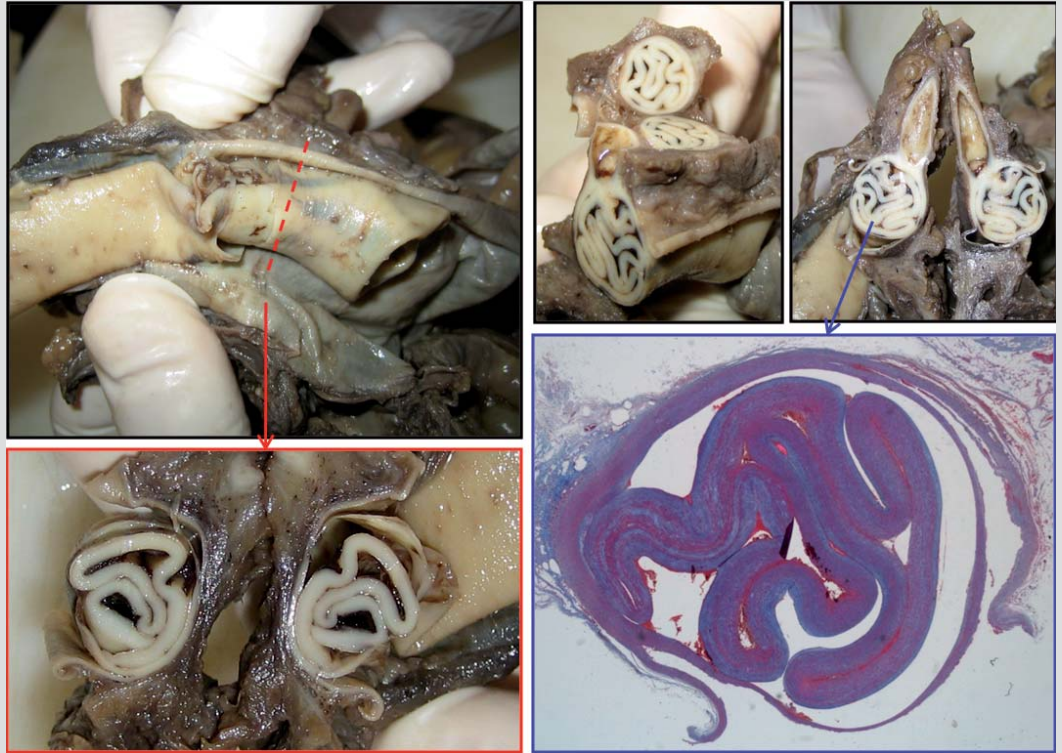
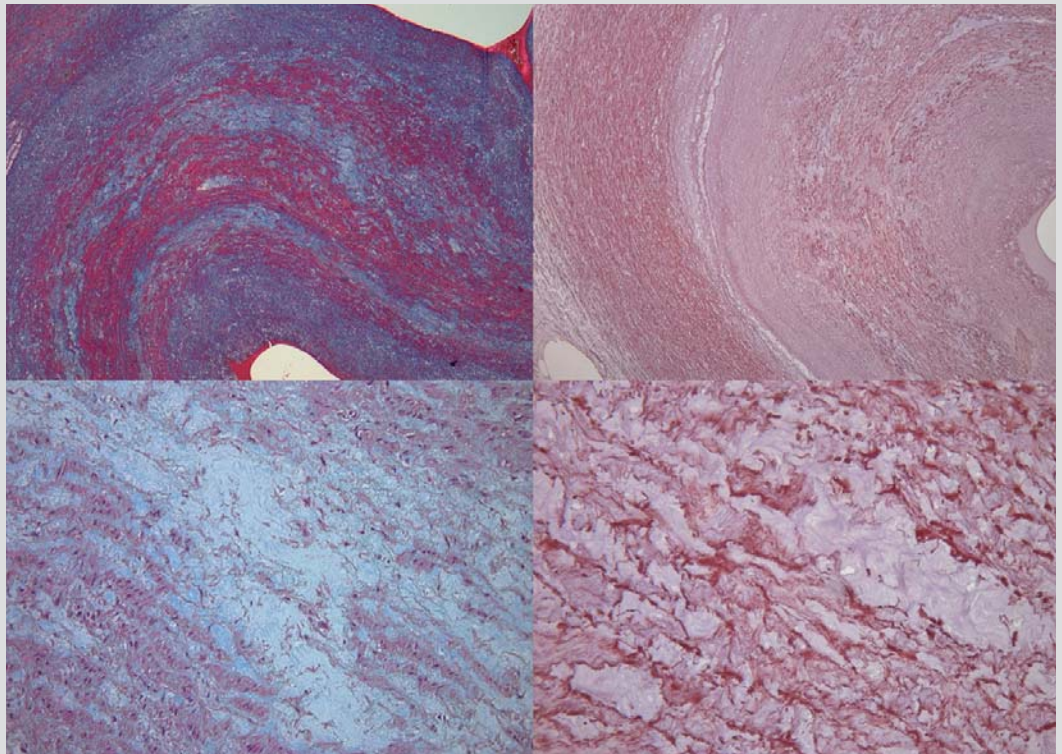


Figura 4.

Fotografías de los cortes histológicos de la pared aórtica teñidos con Tricrómico de Masson para visualizar colágeno y células musculares (izquierda, 4x y 40x) y con Orceína para identificar las fibras elásticas (derecha, 4x y 40x). Se observa una degeneración quística de la media arterial, desorganización de las células musculares y de las láminas elásticas, con fragmentación y pérdida de fibras elásticas y fibrosis.



disección de la pared arterial^{17,18}. La presencia de un corazón normal en el período neonatal o en la primera infancia no descarta la posibilidad de que estos pacientes desarrollen una cardiopatía más tardíamente, por ello deben realizarse evaluaciones cardiológicas periódicamente a lo largo de la infancia y adolescencia³. La dilatación aórtica no es una lesión típica del Síndrome de Noonan, aunque puede estar infradiagnosticada¹⁶. Este hecho justifica la importancia del seguimiento a largo plazo de estos enfermos con medición de diámetros aórticos.

Válvula aórtica bicúspide y aortopatía

La válvula aórtica bicúspide es la anomalía cardíaca congénita más frecuente, con una prevalencia estimada de 0,5-2% y una mayor afectación del sexo masculino (3:1)¹⁹. La válvula aórtica bicúspide puede producir estenosis o regurgitación, sin embargo, el diámetro aumentado de la raíz de la aorta que ocurre en más de la mitad de los casos es independiente de alteraciones hemodinámicas o de la edad²⁰. En la aorta ascendente de estos pacientes se ha demostrado un flujo aórtico característicamente diferente y un sustrato anatómico que justifica la dilatación de la aorta y sus complicaciones, caracterizado por lesiones histológicas de la capa media no proporcionales a la severidad de la lesión asociada²¹. Esta serie de cambios histopatológicos degenerativos de la capa media incluyen la necrosis quística, una apoptosis aumentada y alteración de la orientación en las células musculares y un menor desarrollo de las fibras elásticas con fragmentación de las mismas y menor contenido en fibrilina 1, que provocan una debilidad y dilatación progresiva de la pared de la aorta con el consiguiente riesgo aumentado de disección²²⁻²⁴. Por otro lado, se ha sugerido un defecto común del desarrollo de la válvula aórtica y la pared de la aorta, apoyado en su demostración experimental²⁵ y en el origen neuroectodérmico de ambas estructuras²⁶. Todo ello ha inducido a no considerar a la

válvula aórtica bicúspide como un hallazgo aislado, sino formando parte de un mayor espectro patológico de anomalías de la pared de la aorta que podrían englobarse bajo un mismo síndrome¹⁹. Sin embargo, el patrón de flujo posvalvular no axial y turbulento dirigido hacia la pared anterolateral de aorta y la demostración de las alteraciones histológicas de distribución excéntrica localizadas únicamente en la convexidad de la aorta ascendente y arco aórtico, irían en contra de una teoría patogénica exclusivamente genética y mantienen la actual controversia en este tema²¹.

El riesgo de disección de la aorta en la válvula aórtica bicúspide es mayor, siendo 5-9 veces más frecuente que en la población general¹⁹. No obstante, las dimensiones de la aorta no constituyen un buen indicador ya que las alteraciones estructurales que debilitan la pared de la aorta pueden producirse sin dilatación^{21,27}.

Disección aórtica circunferencial

Por otro lado, la disección aórtica circunferencial con intususpección íntimo-intimal es una forma rara de presentación de la disección tipo A de Stanford (tipo II de Bakey), con muy pocos casos publicados. Los primeros casos descritos datan de 1887²⁸ y 1909²⁹ y se describen como "inversión del cilindro interno"³⁰. Se produce un desgarro completo de la intima con invaginación de la misma pudiendo producir obstrucción de la luz aórtica, de las ramas supraaórticas (en cuyo caso se asocia sintomatología neurológica) o del ventrículo izquierdo y orificios coronarios^{31,32}. El diagnóstico es complicado necesitándose un alto índice de sospecha. El tratamiento quirúrgico, si es posible, permite su reparación completa³¹⁻³³.

En este caso, la ectasia de la raíz aórtica provocó la obstrucción completa de la aorta, por el segmento invaginado en su tramo no dilatado, así como la obstrucción de los troncos supraaórticos, provocando la muerte inmediata del paciente.

Bibliografía

1. Pacheco LM, Sánchez MA, Sánchez DL, Rosales J. Síndrome de Noonan, presentación de un caso. *Medisan* 2002;6(1):86-90.
2. Tobar LN, Mejía LJ. Síndrome de Noonan. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello* 2004;32(4):131-4.
3. Pozo J. Síndrome de Noonan y síndromes relacionados (síndromes neuro-facio-cardio-cutáneos). *Pediatr Integral* 2010;XIV(8):636-47.
4. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;29(4):465-8.

5. Ezquieta B, Santomé JL, Carcavilla A, Guillén-Navarro E, Pérez-Aytés A, et al. Alterations in RAS-MAPK genes in 200 Spanish patients with Noonan and other neuro-cardio-facio-cutaneous syndromes. Genotype and cardiopathy. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(5):447-55.
6. Limal JM, Bonnet D, Bouc YL, Leheup B, Lyonnet S. Noonan syndrome: an enigma. *Arch Pediatr* 1998;5(7):715-8.
7. Limongelli G, Hawkes L, Calabro R, McKenna WJ, Syrris P. Mutation screening of the PTPN11 gene in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Med Genet* 2006;49(5):426-30.
8. Ishizawa A, Oho S, Dodo H, Katori T, Homma SI. Cardiovascular abnormalities in Noonan syndrome: The clinical findings and treatments. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38(1):84-90.
9. Aydin A, Yilmazer MS, Gurol T. Sudden death in a patient with Noonan syndrome. *Cardiol Young* 2011;21(2):233-4.
10. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968;116(4):373-80.
11. Van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:4.
12. Abadir S, Edouard T, Julia S. Severe aortic valvar stenosis in familial Noonan syndrome with mutation of the PTPN11 gene. *Cardiol Young* 2007;17(1):95-7.
13. Danetz JS, Donofrio MT, Embrey RP. Multiple left-sided cardiac lesions. *Cardiol Young* 1999;9:610-2.
14. Mollica N, Antoncicchi S, Antoncicchi Jr E, et al. Combined aortic and pulmonary valve stenosis, changes in primary hemostasis and partial deficiency of factor XII in Noonan's syndrome. *Minerva Cardioangiol* 1987;35:311-5.
15. Petersen SE, Mohrs OK, Theile U, Pohlmann W, Voigtlander T. Noonan's syndrome with an unusual combination of hypertrophic cardiomyopathy, congenital bicuspid aortic valve, coarctation of the aorta and hypoplastic aortic arch. *Z Kardiol* 2004;93(4):310-6.
16. Power PD, Lewin MB, NC Hannibal, MC Glass. Aortic Root Dilatation is a Rare Complication of Noonan Syndrome. *Pediatr Cardiol* 2006;27:478-480.
17. Kretschmar K, Witkowski R. Dissecting aortic aneurysm in a man with symptoms of Turner's syndrome. *Z Gesamte Inn Med* 1982;37(9):278-81.
18. Shachter N, Perloff JK, Mulder DG. Aortic dissection in Noonan's syndrome (46 XY turner). *Am J Cardiol* 1984;54(3):464-5.
19. Sorrell VL, Pancyzk E, Alpert JS. A new disease: bicuspid aortic valve aortopathy syndrome. *Am J Med* 2012;125(4):322-3.
20. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83: 81-85.
21. Gallego P. Enfermedad vascular de la pared arterial en las cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol Supl* 2009;9:30E-39E.
22. Plaisance BR, Winkler MA, Attili AK, Sorrel VL. Congenital bicuspid aortic valve first presenting as an aortic aneurysm. *Am J Med* 2012;125:e5-e7.
23. Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, et al. Mechanism underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation* 1999. 99:2138-43.
24. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, Laks H, Drinkwater DC, Child JS, et al. Structural abnormalities of the great arterial walls in congenital heart disease. *Circulation* 2001;103:393-400.
25. Kirby ML, Turnage KD, Hays BM. Characterization of conotruncal malformations following ablation of "cardiac" neural crest. *Anat Rec* 1985;213:87-93
26. Kirby ML, Waldo KL. Role of neural crest in congenital heart disease. *Circulation* 1990;82:332-40
27. Basso C, Nistri S, Rizzo S, Abudurehman A, Thiene G. Bicuspid aortic valve, aortic dissection and sudden death in the young: just a matter of ascending aorta diameter? *Circulation* 2007;116:II463.
28. Bostroem E. Das geheilteaneurysmadissecans. *Deut Arch Klin Med* 1887;42:1.
29. Chiari H. Aneurysma dissecans aortae mit inversion des inneren zylinders. *Verh Deut Path Ges* 1909;207.
30. Touati G, Carmi D, Trojette F, Jarry G. Intimo-intimal intussusception: a rare clinical form of aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003 Jan;23(1):119-21.
31. Lajevardi SS, Sian K, Ward M, Marshman D. Circumferential intimal tear in type A aortic dissection with intimo-intimal intussusception into left ventricle and left main coronary artery occlusion. *J Thorac Cardiovasc* 2012 Jun 5. (Epub ahead of print).
32. Yamabi H, Imanaka K, Sato H, Matsuoka T. Extremely localized aortic dissection and intussusception of the intimal flap into the left ventricle. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17(4):431-3.
33. Niino T, Unosawa S, Shimura K. Stanford type A aortic dissection with intimal intussusception. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 May 22. (Epub ahead of print).