



**Universidad  
Zaragoza**

**ALTERACIONES DE LA AORTA EN CONECTIVOPATÍAS (SÍNDROME DE  
MARFAN, SÍNDROME DE EHLERS DANLOS Y SÍNDROME DE  
LOEYSDIETZ).**

Ana Calabuig Adobes

MIR de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet

---

Máster en Condicionantes genéticos, Nutricionales y Ambientales del  
Crecimiento y el Desarrollo (NUTRENVIGEN G+D FACTORS)  
Universidad de Zaragoza

Curso académico 2020-2021

Tutores:  
Dr. Daniel Palanca Arias  
Gerardo Rodríguez Martínez

Ana Calabuig Adobes. Alteraciones de la aorta en conectivopatías (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers Danlos y síndrome de Loeys Dietz).

**Título:** Alteraciones de la aorta en conectivopatías (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos y síndrome de Loeys-Dietz).

**Title:** Aortic alterations in connective tissue diseases (Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome and Loeys Dietz syndrome)

**Autora:** Ana Calabuig Adobes (73134078-N)

**Tutores académicos:** Daniel Palanca Arias (29128752B) y Gerardo Rodríguez Martínez (25451399J).

Línea de investigación en la que se enmarca el trabajo: crecimiento y desarrollo.

Centro en el que se ha realizado el trabajo: Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Yo, Daniel Palanca Arias, DNI 29128752B, doy el visto bueno para la realización y ejecución del presente trabajo desarrollado durante el curso académico 2020-2021, así como para su presentación y evaluación posterior.

Yo, Gerardo Rodríguez Martínez, DNI 25451399J, doy el visto bueno para la realización y ejecución del presente trabajo desarrollado durante el curso académico 2020-2021, así como para su presentación y evaluación posterior.

Fdo. Calabuig Adobes, Ana

## RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos y el síndrome de Loeys-Dietz son enfermedades del tejido conectivo que producen alteraciones en la aorta (dilatación, disección o ruptura).

**Objetivos:** Evaluar las diferencias de progresión del diámetro de la aorta mediante medidas ecográficas en pacientes con síndrome de Marfan, Loeys- Dietz o Ehler Danlos, en seguimiento por Cardiología Pediátrica de un hospital terciario, con edades comprendidas entre los 0 y los 20 años, tratando de detectar factores de riesgo (clínicos o genéticos) que impliquen un mayor o menor riesgo de complicaciones.

**Material y métodos:** observacional, longitudinal, retrospectivo, descriptivo y analítico de los pacientes con síndrome de Marfan, de Ehlers-Danlos o de Loeys-Dietz, que acudieron entre 1990 y 2020, a consultas externas de cardiología pediátrica de un hospital terciario.

**Resultados:** de los 24 pacientes analizados, 18 presentaban el síndrome de Marfan (75%), 4 el síndrome de Ehlers-Danlos (16,66%) y 2 el síndrome de Loeys-Dietz (8,33%). Presentaron dilatación aórtica: 2 pacientes con síndrome de Loeys-.Dietz, 1 con el síndrome de Ehlers-Danlos y 13 con el síndrome de Marfan. El diámetro aórtico y el percentil de altura presentaron correlación positiva con una asociación estadísticamente significativa. Los pacientes con síndrome de Marfan por mutaciones haploinsuficientes presentaban mayores z-score en el anillo aórtico y en la unión sinotubular que los pacientes con mutaciones de tipo dominante negativo. Los pacientes con mutaciones haploinsuficientes y DN Cis presentaron mayores percentiles de altura. Existe asociación significativa entre la edad de los pacientes y la indicación de tratamiento farmacológico.

**Conclusiones:** los pacientes con síndrome de Marfan por mutaciones en FBN1 de tipo haploinsuficiente presentan mayor riesgo de dilatación aórtica que aquellos que presentan mutaciones de tipo dominante negativo.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers Danlos, síndrome de Loeys Dietz, aortopatías, dilatación aórtica, aneurisma aórtico.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome and Loeys-Dietz syndrome are connective tissue diseases that cause aortic alterations (dilatation, dissection or rupture).

**Objectives:** Evaluation of the differences in aortic diameter progression using ultrasound measurements in patients (aged 0-20 years of age) with Marfan, Loeys-Dietz or Ehler-Danlos síndrome being followed-up in the area of Pediatric cardiology of a tertiary hospital. The goal of said evaluation is detect clinical or genetic risk factors that will help determine a greater or lesser risk of complications.

**Materials and methods:** Observational, longitudinal, retrospective, descriptive and analytical study of patients with Marfan, Ehlers-Danlos or Loeys-Dietz syndrome who attended pediatric cardiology outpatient care at a tertiary hospital between 1990 and 2020.

**Results:** Of the 24 patients studied, 18 suffered from Marfan syndrome (75 %), 4 Ehlers-Danlos syndrome (16.66 %) and 2 Loeys-Dietz syndrome (8.33 %). Aortic dilatation was observed in 2 patients with Loeys-Dietz syndrome, 1 with Ehlers-Danlos syndrome and 13 with Marfan syndrome. There was a statistically significant positive correlation between aortic diameter and height percentile. Patients with Marfan syndrome due to haploinsufficient mutations had higher z-scores at the aortic annulus and sinotubular junction than patients with dominant negative mutations. Patients with haploinsufficient mutations and DN Cis had higher height percentiles. A significant association was found between patients' age and the indication of pharmacological treatment.

**Conclusions:** Patients with Marfan syndrome due to haploinsufficient FBN1 mutations are at higher risk of aortic dilatation than those with dominant-negative mutations.

**KEY WORDS:** Marfan syndrome, Ehlers Danlos syndrome, Loeys Dietz syndrome, aortopathies, aortic dilatation, aortic aneurysm.

## ABREVIATURAS

AATS: American Association for Thoracic Surgery

ACC: American College of Cardiology

AD: Autosómico Dominante

AHA: American Heart Association

Angio-RM: Angiografía por Resonancia Magnética

Angio-TC: Angiografía por Tomografía Computarizada

AR: Autosómico Recesivo

ARA-II: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II

ARN: Ácido Ribonucleico

ARNm: Ácido Ribonucleico mensajero

CEICA: Comité de Ética de la investigación de la Comunidad de Aragón

DE: Desviaciones estándar

DN: Dominante Negativa

DN Cis: mutaciones dominantes negativas que eliminan el puente disulfuro entre cisteínas

DN no-Cis: mutaciones dominantes negativas que conservan el puente disulfuro entre cisteínas

EDS: Ehlers-Danlos syndrome

FBN1: Fibrilina 1

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

HTA: Hipertensión Arterial

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

Me: Mediana

RR: Riesgo Relativo

RQ: Rango Intercuartil o Intercuartílico

SMAD: Mothers Against Decaplegic homolog

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TGF- $\beta$ : transforming growth factor beta

TGF- $\beta$ 2: transforming growth factor beta 2

TGFBR1: transforming growth factor beta receptor 1

TGFBR2: transforming growth factor beta receptor 2

TNXB: Tenacin XB

TSVI: Tracto de Salida del Ventrículo Izquierdo

vEDS: Síndrome de Ehlers-Danlos de tipo vascular.

## ÍNDICE:

1. Introducción .....	3
2. Antecedentes.....	3
2.1. Síndrome de Marfan.....	3
2.1.1. Epidemiología y genética.....	3
2.1.2. Fisiopatología y clínica.....	4
2.1.3. Diagnóstico.....	5
2.1.4. Seguimiento, manejo y pronóstico.....	6
2.2. Síndrome de Loeys Dietz.....	7
2.2.1. Epidemiología y genética.....	7
2.2.2. Fisiopatología y clínica.....	7
2.2.3. Diagnóstico.....	8
2.2.4. Seguimiento, manejo y pronóstico.....	9
2.3. Síndrome de Ehlers Danlos.....	9
2.3.1. Epidemiología y genética.....	9
2.4.2. Fisiopatología y clínica.....	10
2.3.3. Diagnóstico.....	11
2.3.4. Seguimiento, manejo y pronóstico.....	12
2.4. Bases genéticas.....	13
3. Justificación.....	14
4. Objetivos.....	14
4.1. Objetivo general.....	14
4.2. Objetivos específicos.....	14
5. Material y métodos.....	15
5.1. Diseño del estudio.....	15
5.2. Criterios de inclusión y de exclusión.....	15
5.3. Recogida de datos.....	16
5.4. Medición de la aorta mediante ecocardiografía.....	18

5.5. Estudio estadístico.....	19
5.6. Aspectos éticos.....	20
6. Resultados.....	20
6.1. Síndrome de Marfan.....	20
6.2. Síndrome de Loeys Dietz.....	24
6.3. Síndrome de Ehlers Danlos.....	24
6.4. Resultados según edad.....	25
6.5. Comparación de la afectación aórtica según factores.....	30
7. Discusión.....	36
8. Limitaciones y fortalezas.....	39
8.1. Limitaciones.....	39
8.2. Fortalezas.....	40
9. Conclusiones.....	40
10. Bibliografía.....	41
11. Anexos.....	46

## **1. INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades hereditarias del tejido conectivo suponen un grupo heterogéneo de patologías de origen genético que presentan alteraciones a nivel del hueso, cartílago, piel, vasos sanguíneos y membranas basales. El estudio de estas enfermedades en las últimas décadas ha permitido identificar diferentes mutaciones que afectan a la estructura proteica, funcionalidad de enzimas o componentes de la vía de señalización de TGF- $\beta$  (1).

Dentro de esta clasificación destacan el síndrome de Marfan, Loeys Dietz y Ehler Danlos, los cuales implican alteraciones fenotípicas a nivel cardiovascular, esquelético y cutáneo.

La morbimortalidad de estos pacientes se ve limitada principalmente por eventos vasculares entre los que destacan las aneurismas y disección de la aorta.

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1. SÍNDROME DE MARFAN**

#### **2.1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA**

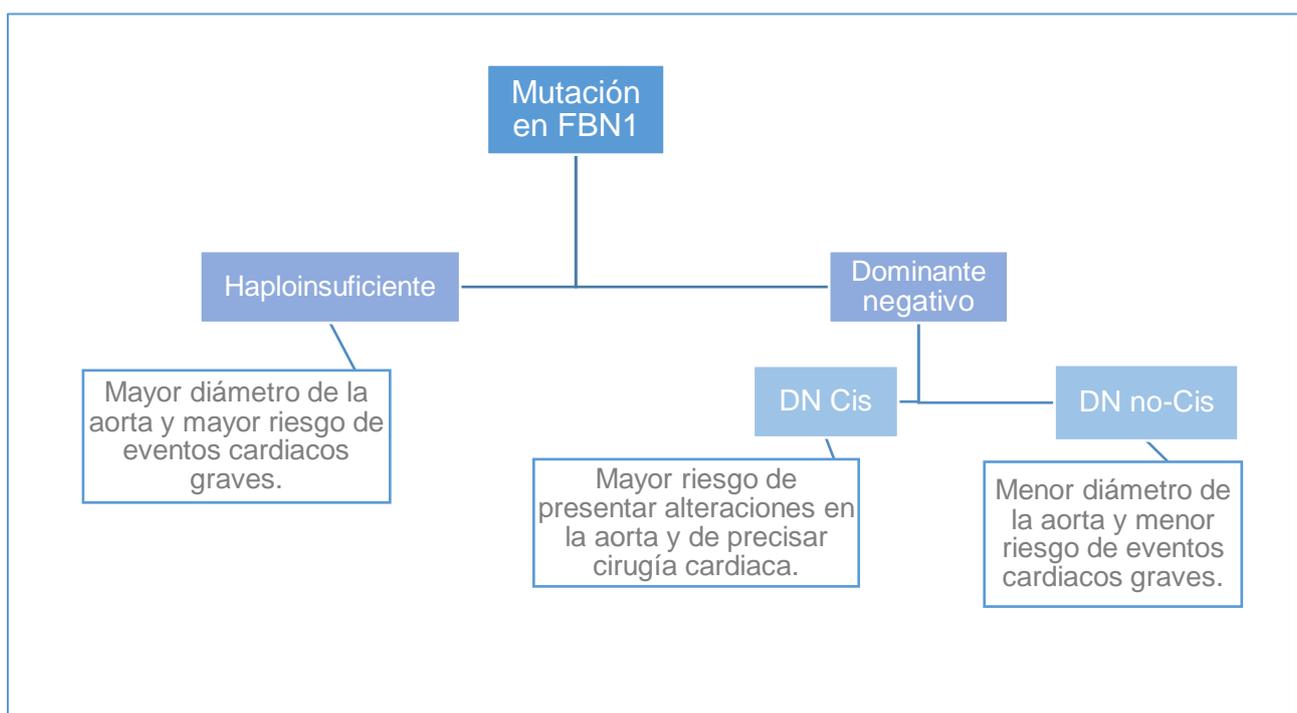
El síndrome de Marfan fue descrito en 1896 por Antonie Bernard Marfan e incluido dentro de la clasificación de las enfermedades del tejido conectivo en 1955.

Este síndrome afecta entre 1 de cada 5.000 a 10.000 personas en el mundo y es consecuencia de mutaciones en heterocigosis del gen de la fibrina 1 (FBN1) del brazo largo del cromosoma 15 (15q21.1). Es una patología con herencia autosómica dominante, aunque el 25% de los casos son consecuencia de mutaciones de novo (2).

Las mutaciones en FBN1 pueden clasificarse según efecto dominante negativo (incorporación de fibrilina mutada en la matriz extracelular que altera la estructura de la misma) y mutaciones con efecto haploinsuficiente (menor cantidad de fibrilina normal), (Figura 1) (3). En el estudio longitudinal de *Romy Franken et al.* (4), con una muestra de 290 pacientes, se apreció un mayor diámetro de la aorta y un mayor riesgo de eventos cardíacos graves (muerte o disección aórtica) en aquellos pacientes con mutaciones con efecto haploinsuficiente. Además la edad media en la que estos pacientes presentaban eventos de disección aórtica fue significativamente menor en aquellos con mutaciones de tipo haploinsuficiente (4). Describían cómo las mutaciones de tipo

haploinsuficiente se relacionaban con mayores diámetros de raíz aórtica en comparación con las mutaciones de tipo dominante negativo (4).

En el estudio de *Takeda et al.* (4) con una muestra de 248 pacientes con mutaciones en FBN1, se clasificaron a los pacientes con mutaciones dominantes negativas en aquellas que eliminan el puente disulfuro entre cisteínas (DN Cis) y aquellas que lo conservaban (DN no-Cis). De esta forma se observó que presentaban alteraciones de la aorta con más frecuencia aquellos pacientes que presentaban mutaciones haploinsuficientes y DN Cis que aquellos que presentaban DN no-Cis. Además, pacientes con variantes DN Cis requerían con mayor frecuencia cirugía aórtica en comparación con variantes DN no-Cis ().



**Figura 1:** Clasificación de las mutaciones en FBN1 causantes del síndrome de Marfan, según las implicaciones clínicas y de riesgo cardiovascular que presentan (3).

### 2.1.2. FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA

La fibrilina-1 es una glicoproteína de la matriz extracelular, que supone un importante componente de las microfibrillas de la matriz elástica de numerosos tipos de tejido (como la túnica media de la aorta, el hueso...). Además la fibrilina-1 estabiliza las proteínas transportadoras que fijan el factor de crecimiento transformador beta (TGF- $\beta$ ), el cual media en la regulación de la proliferación celular, la formación de la matriz extracelular y la apoptosis. La fibrilina-1 mantiene la TGF-1 en su forma inactiva unido a proteínas transportadoras, por lo que mutaciones en FBN1 suponen un aumento de la actividad de esta citoquina (6).

Todas estas alteraciones suponen afectación a nivel cardiovascular, oftalmológico y esquelético.

A nivel oftalmológico destaca la luxación del cristalino que puede darse incluso a nivel intrauterino. En cuanto a las alteraciones esqueléticas, pueden presentar hiper movilidad de las articulaciones, pie plano y valgo del retropié, alteraciones de la caja torácica (pectus excavatum y en menor medida pectus carinatum), aracnodactilia, escoliosis, etc. A nivel cardiovascular las alteraciones potencialmente más graves son las aneurismas aórticas y disección de los senos de Valsalva. Además pueden presentar prolapso de la válvula mitral, tricúspide y dilatación de la arteria pulmonar.

### 2.1.3. DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos del Síndrome de Marfan fueron definidos por primera vez en 1986 bajo la denominación de “Nosología de Berlín”. En 1996 esta clasificación se sustituyó por los “criterios Gante” que añadían la presencia de mutaciones en el gen FBN1 y que establecían criterios más estrictos para evitar el sobre diagnóstico (2). Esta nueva clasificación ofrecía una importante especificidad ya que aquellos pacientes que cumplían estos criterios presentaban mutaciones en FBN1 hasta en un 95% de los casos. Sin embargo, dado que muchos de los síntomas propios del síndrome son dependientes de la edad del paciente, existían limitaciones para el diagnóstico en la edad pediátrica (2, 7).

En 2010 se reunió un grupo internacional de expertos en diagnóstico y manejo de Síndrome de Marfan en Bruselas y se estableció la “Nosología Gante revisada”.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos según la “Nosología de Gante revisada” para el diagnóstico del síndrome de Marfan en el año 2010 (2, 7).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE MARFAN	
En ausencia de antecedentes familiares:	Con antecedentes familiares:
1. Aorta Z-score $\geq 2$ y luxación de cristalino	1. Luxación de cristalino y familiar de 1er grado con diagnóstico de Síndrome de Marfan.
2. Aorta Z-score $\geq 2$ y mutación en FBN-1 asociada a aneurisma aórtico.	2. Score de hallazgos sistémicos $\geq 7$ (Anexo I) y familiar de 1er grado con diagnóstico de síndrome de Marfan.
3. Aorta Z-score $\geq 2$ y Score de hallazgos sistémicos $\geq 7$ (Anexo I).	
4. Luxación de cristalino y mutación en FBN-1 asociada con aneurisma aórtico.	3. Aorta Z-score $\geq 2$ y familiar de 1er grado con diagnóstico de síndrome de Marfan.

En ella destaca la importancia a nivel diagnóstico de la presencia de alteraciones en la aorta (dilatación, aneurisma o disección), luxación de cristalino, alteraciones genéticas y los antecedentes familiares. Sin embargo, otras características clínicas asociadas al síndrome, que solían estar implicadas en el sobre diagnóstico de esta patología, quedan registradas en el Score de hallazgos sistémicos (Anexo I), precisando una puntuación igual o mayor de siete para ser considerados criterio diagnóstico (2, 7).

#### **2.1.4. SEGUIMIENTO, MANEJO Y PRONÓSTICO**

La principal causa de morbimortalidad en estos pacientes se debe a la disección aórtica tipo A (afectación de la aorta ascendente y de manera variable al cayado y/o a la porción descendente) y a la insuficiencia aórtica, de forma que en 1972, en el estudio de *Murdoch et al.* (8), se calculaba una esperanza de vida en aquellos pacientes que no recibían cirugía aórtica de 32 años.

La debilidad de la pared aórtica y la hipertensión arterial son los principales mecanismos que originan la disección y ruptura de la aorta.

Se han identificado como factores de riesgo de insuficiencia aórtica, disección o ruptura aórtica y muerte los siguientes factores: mayor edad, mayor altura, hipertensión arterial, mayor diámetro de la raíz aórtica y mayor velocidad de dilatación aórtica (9).

Se recomienda el inicio del tratamiento farmacológico con  $\beta$ -bloqueantes o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) en pacientes con síndrome de Marfan y aneurisma aórtico. Se puede considerar el inicio del mismo en aquellos pacientes con síndrome de Marfan sin aneurismas aórticos, que además presenten: dilatación de la raíz aórtica, antecedentes familiares de dilatación aórtica o mutaciones asociadas a dilatación aórtica.

La instauración de tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes o con ARA-II, ha demostrado en numerosos estudios, un descenso del ratio de dilatación de la aorta, pero no hay evidencia de que reduzca la morbimortalidad que sufren estos pacientes (10, 11, 12).

En la revisión sistemática y metaanálisis de *Yi-No Kang et al.* (13), que comparaba los efectos cardioprotectores de los  $\beta$ -bloqueantes con los de los ARA-II, se estableció que no existían diferencias significativas entre los efectos de ambos medicamentos.

Dadas las implicaciones del síndrome de Marfan con la cascada de activación de TGF- $\beta$ , algunos estudios sugieren que el uso de ARA-II como el losartán, podrían atenuar las manifestaciones clínicas del síndrome (11).

La cirugía profiláctica está indicada en los casos en los que la raíz aórtica presente un diámetro mayor de 5 cm ( $z \geq 3.3$ ), pudiendo ser considerada con cifras menores si presenta un rápido crecimiento o tiene antecedentes familiares de disección aórtica. La cirugía profiláctica ha demostrado mejores resultados que la realizada de emergencia (15, 16).

Actualmente se recomienda un seguimiento estrecho de estos pacientes (al menos una vez al año) que debe incluir pruebas de imagen para monitorización cardiaca y aórtica. Actualmente la técnica más usada para la realización del seguimiento y pronóstico es la ecocardiografía, pero existen múltiples estudios para el desarrollo de nuevas técnicas predictivas (como el estudio de *Guala et al. (17)*, donde se determina la presión longitudinal de la aorta proximal y la ratio de dilatación de la raíz aórtica medidas por resonancia magnética cardiaca).

Como consecuencia de las mejoras en el diagnóstico, seguimiento, tratamiento médico y quirúrgico, estos pacientes han visto aumentada su esperanza de vida en 30 años (8).

## **2.2. SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ**

### **2.2.1. EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA**

El síndrome de Loeys Dietz fue descrito por primera vez en 2005 como enfermedad del tejido conectivo.

Presenta una prevalencia menor de 1 de cada 100.000 personas. Es consecuencia de mutaciones en los genes que codifican los receptores del factor de crecimiento (TGF- $\beta$ ), de forma que mutaciones en el cromosoma 9q22 generan alteraciones en el receptor 1 (TGFB1) y mutaciones en el cromosoma 3p22 generan alteraciones en el receptor 2 (TGFB2) (18, 19).

Mutaciones en el gen de SMAD3 y en el factor de crecimiento  $\beta$ 2 (TGFB2) están asociadas con fenotipos propios de los pacientes con síndrome de Loeys Dietz.

### **2.2.2. FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA**

La vía de señalización del factor de crecimiento TGF- $\beta$  interviene en el desarrollo y mantenimiento de la pared vascular, así como del crecimiento y desarrollo craneofacial.

La unión del ligando de la familia del TGF- $\beta$  con los receptores TGFB1 y TGFB2, permite que el TGFB2 fosforile a TGFB1 y se activen los Smad. Esta reacción inicia una cascada de activación por la cual el complejo Smad interaccionará con factores de transcripción, coactivadores o correpresores para regular la transcripción de genes diana (20)

Ana Calabuig Adobes. Alteraciones de la aorta en conectivopatías (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers Danlos y síndrome de Loeys Dietz).

Alteraciones en la activación de esta vía, generan alteración de angiogénesis, defectos cardiacos, anomalías embriológicas y craneosinostosis. A nivel de los vasos sanguíneos esta alteración genera desorganización de las fibras elásticas y aumento del depósito de colágeno en la túnica media con degeneración de la misma asociada; lo que predispone a sufrir dilatación de los vasos, disección o ruptura.

La patología arterial en estos pacientes suele ser más agresiva y extendida que la que presentan los pacientes con síndrome de Marfan, ya que pueden presentar disección arteriales a una menor edad y con diámetros aórticos menores (18).

Clínicamente presentan alteraciones a nivel musculoesquelético, malformaciones craneofaciales, neurovasculares y cardiovasculares.

Presencia de alteraciones neurovasculares como tortuosidad vertebrobasilar, de la carótida, de arterias vertebrales o de la subclavia; así como aneurismas intracraneales.

Dentro de las alteraciones cardiovasculares que presentan, la de mayor riesgo es la dilatación de la raíz aórtica que puede progresar a disección o ruptura de la misma. A diferencia de los pacientes con síndrome de Marfan, estos pacientes pueden presentar aneurismas de forma más generalizada afectando a diversas regiones del recorrido arterial (21).

Las malformaciones craneofaciales más típicas serían la úvula bífida, paladar hendido o hipertelorismo. Pueden presentar otras alteraciones como craneosinostosis (dolicocefalia es la más frecuente), hipoplasia malar o retrognatia. El grado en el que estas se manifiestan se relacionan con la severidad de la afectación cardiovascular, de forma que en el estudio de *Loeys et al.* (22), se clasificaron los pacientes mediante el uso de un índice de severidad craneofacial, y se concluyó que, aunque no existían diferencias significativas en cuanto a mortalidad, los pacientes con mayores alteraciones craneofaciales presentaban eventos cardiovasculares graves a una edad más temprana.

### **2.2.3. DIAGNÓSTICO**

No existen unos criterios establecidos para el diagnóstico de estos pacientes, pero ante la sospecha clínica basada en alteraciones propias de la enfermedad (úvula bífida o alteraciones craneofaciales características, entre otras) y sobre todo en pacientes con alteraciones arteriales o más en concreto de la raíz aórtica, debería realizarse un estudio, que incluya test genético, para filiar la patología de base.

#### **2.2.4. SEGUIMIENTO, MANEJO Y PRONÓSTICO**

La principal causa de muerte en estos pacientes se debe a disección de aorta torácica. Es frecuente encontrar aneurismas aórticos rápidamente progresivos, lo que requiere una monitorización estrecha.

En el estudio de *Loeys et al.* (22), los pacientes presentaban una esperanza de vida de 26 años, siendo las principales causas de muerte la disección torácica de la aorta, seguida de la disección abdominal de la aorta y de sangrado cerebral.

Según las recomendaciones de ACC/AHA/AATS 2010 una vez confirmado el diagnóstico con pruebas genéticas, se debe realizar una prueba de imagen de la aorta y se debe repetir en 6 meses para poder establecer si presentan un crecimiento rápido de la misma (23).

Dado que en esta patología las aneurismas pueden encontrarse, no sólo en la aorta, sino en gran parte del territorio arterial (incluyendo arterias abdominales, torácicas, cervicales, intracraneales...), se recomienda la realización de angio-RM o angio-TC al diagnóstico, así como una revisión cada 2 años (21).

El tratamiento médico ha consistido clásicamente en la toma de  $\beta$ -bloqueantes aunque hay estudios que defienden que los ARA-II podrían ser beneficiosos por sus implicaciones en la cascada de activación de TGF- $\beta$  (21).

Las recomendaciones quirúrgicas de estos pacientes son las siguientes: intentar retrasar la cirugía en pacientes pediátricos hasta que presenten un anillo aórtico de 2-2.2 cm para poder usar un injerto de tamaño adulto; en pacientes con lenta progresión del diámetro aórtico y rasgos faciales discretos, valorar intervención con un diámetro de 4 cm; en pacientes con una rápida progresión de la raíz aórtica (de 0.5 a 1 cm al año) y alteraciones faciales importantes valorar de forma precoz la necesidad de intervención quirúrgica (21).

### **2.3. SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS**

#### **2.3.1. EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA**

El síndrome de Ehlers Danlos (EDS) es el término utilizado para designar un grupo de trastornos genéticos del tejido conectivo que se caracterizan principalmente por hiperextensibilidad de la piel, hipermovilidad articular y/o fragilidad del tejido.

En 1901 el dermatólogo danés Edvard Lauritz Ehlers presentó un caso a la Sociedad Dermatológica de Dinamarca de un paciente con rodillas laxas, piel hiperextensible con tendencia a lacerarse e historial de lesiones óseas, convencido de que el cuadro clínico era propio de un trastorno concreto. Pocos años después, en 1908, Henri Alexandre Danlos presentó un caso similar a la misma sociedad. No fue sin embargo hasta 1936 cuando se sugirió el nombre de Ehlers Danlos para designar el síndrome en honor a los dos profesionales mencionados (24).

La frecuencia general de los síndromes de Ehlers Danlos es de 1 en 5.000, siendo el tipo hiper móvil el más común. Se ha definido la base genética para la mayoría de los tipos de EDS (Anexo II), asumiendo además que algunos tipos son genéticamente heterogéneos, y las pruebas genéticas pueden ser útiles para el diagnóstico de varios de estos trastornos (25, 26).

Algunas formas de EDS se heredan con un patrón autosómico dominante (AD), incluidos los tipos clásico y vascular, la artrocalasia y la mayoría de los pacientes con el tipo EDS hiper móvil. También pueden ocurrir mutaciones espontáneas asociadas posteriormente con un patrón de herencia AD. En otros individuos y en tipos menos frecuentes de EDS (como el cifoescoliótico) el gen se hereda con un patrón autosómico recesivo (AR).

En la clasificación anterior se distinguían hasta 8 subtipos, pero actualmente se clasifican en 13 grupos bien definidos: clásico, clásico tipo II, cardíaco-valvular, vascular, hiper móvil, cifoescoliosis, artrocalasia, síndrome de córnea frágil, espondilodisplásico, musculocontractural, miopático, periodontal y dermatosparaxis (Anexo II), (26).

La frecuencia y la naturaleza de las anomalías genéticas difieren para cada uno de los 13 tipos de EDS, destacando las mutaciones de los genes de colágeno COL5A1 (9q34) y COL5A2 (2q14) en el tipo clásico, responsables de la interacción del colágeno de tipo V con el de tipo I en la fibrillogénesis del mismo (26, 27).

#### **2.4.2. FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA**

Como se ha mencionado anteriormente, el EDS engloba una gran variedad de subtipos, aunque en la mayoría de ellos, la fisiopatología subyacente consiste en alteraciones hereditarias de genes que se encuentran implicados en la síntesis y procesamiento de diferentes formas de colágeno. Este defecto condiciona variaciones en la estructura de muchos tejidos y órganos, incluida la piel, tendones, ligamentos, vasculatura, esqueleto y ojos.

Algunos tipos de EDS se deben a trastornos de la matriz extracelular y sus componentes (como los glicosaminoglicanos) y defectos en el procesamiento intracelular (26).

Ana Calabuig Adobes. Alteraciones de la aorta en conectivopatías (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers Danlos y síndrome de Loeys Dietz).

Las manifestaciones clínicas dependen del tipo específico de EDS presente, sin embargo la hipermovilidad articular suele estar presente en la mayoría de estos pacientes. Afecta tanto a articulaciones proximales como distales y se evalúa mediante la escala de hipermovilidad de *Beighton*. La hiperextensibilidad de la piel se define como la capacidad de estirar la piel de una zona neutral (cuello o cara ventral del antebrazo) 4 cm o más.

No obstante, una manifestación clínica a destacar es la dilatación aórtica. El tipo en el que podemos encontrarla es el EDS vascular. Este es potencialmente mortal y difiere en cuanto a pronóstico de las otras formas por el riesgo de rotura vascular o visceral espontánea. Aunque su prevalencia no está bien estudiada, se sugiere una frecuencia de al menos 1 cada 100.000 habitantes (un 4% de todos los SED) (28, 29).

La ruptura arterial puede afectar a las arterias ilíaca, mesentérica, cerebrales, esplénica, renal o aorta. Los aneurismas preexistentes rara vez se detectan antes de una ruptura, ya que suelen ser pseudoaneurismas, lo que dificulta el diagnóstico. El 80% de los pacientes con vSED experimentan un evento vascular importante (o la rotura de un órgano interno) en torno a los 40 años, disminuyendo la esperanza de vida con una edad media de fallecimiento a los 48 años (28, 29).

### **2.3.3. DIAGNÓSTICO**

En 2017 se actualizaron los criterios internacionales diagnósticos y de clasificación de los pacientes con EDS según queda reflejado en el artículo de *Malfait F et al.* (29).

Ante la sospecha clínica de EDS se debe comprobar si cumple criterios diagnósticos según la clasificación internacional de 2017 y realizar un estudio genético si está indicado según los criterios presentados. Para su diagnóstico también puede ser útil el análisis de colágeno obtenido de fibroblastos cultivados procedentes de una biopsia de la piel.

En concreto, para el diagnóstico del SED vascular se han propuesto los criterios expuestos en la Tabla 2 (29).

La presencia de algún criterio principal justificaría la realización de pruebas de confirmación. En el caso de presentar varios criterios menores debería plantearse el estudio genético. Las pruebas de secuenciación y deleción/duplicación del gen COL3A1 tienen una elevada sensibilidad. También se puede realizar un análisis específico de procolágeno tipo III de una muestra de fibroblastos.

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos según la Clasificación Internacional del síndrome de Ehlers Danlos de 2017 (29).

CRITERIOS PRINCIPALES	CRITERIOS MENORES
Rotura arterial en un individuo joven	Aumento de hematomas (atraumáticos, en lugares inusuales)
Rotura intestinal (en ausencia de otros factores de riesgo)	Piel fina translúcida
Rotura uterina	Apariencia facial característica (cara delgada, ojos grandes, labios finos, nariz delgada)
Fístula del seno carótido-cavernoso	Acrogeria (apariencia prematuramente envejecida de manos y pies)
Antecedentes familiares positivos (con una mutación patogénica conocida en COL3A1)	Hipermovilidad de articulaciones pequeñas
	Rotura de tendones y músculos
	Pie equinovaro
	Luxación congénita de cadera
	Varicosidad de inicio temprano
	Neumotórax espontáneo
	Recesión gingival
	Queratocono.

#### 2.3.4. SEGUIMIENTO, MANEJO Y PRONÓSTICO

En este caso vamos a centrarnos exclusivamente en la forma vascular del EDS. En cuanto al seguimiento en estos pacientes se recomienda vigilancia vascular mediante medidas no invasivas (ecografía, resonancia magnética o TC) para la detección de aneurismas, afectación valvular cardíaca, dilatación aórtica y disecciones asintomáticos. En el momento del diagnóstico se ha recomendado el angioTAC o la angiografía por RMN (30).

No existen protocolos estandarizados para dicha evaluación y seguimiento en EDS. En pacientes en los que el diámetro aórtico se encuentra en el límite superior de la normalidad en la evaluación ecocardiográfica inicial, se debe realizar un estudio anual y realizar seguimiento por especialista en enfermedades cardiovasculares.

Es este seguimiento, y de manera individual, es cuando se debe determinar si el paciente se puede beneficiar de tratamientos como  $\beta$ -bloqueantes, celiprolol o IECAS/ARA-II para prevenir una mayor dilatación aórtica.

Así mismo los pacientes deben ser conocedores de los síntomas que deberían aumentar la sospecha de posibles complicaciones y por los cuales deberían acudir a atención médica urgente como son la aparición repentina de dolor torácico o abdominal, sangrado o disnea inexplicables, intolerancia ortostática y/o pérdida visual.

En cuanto a la prevención y manejo de la rotura vascular, un ensayo aleatorizado de 53 pacientes, sugirió que el uso de celiprolol (antagonista beta-1 y agonista beta-2 parcial), puede reducir significativamente (RR 0.36 IC del 95%: 0.15 a 0.88) la rotura o disección arterial durante un período de seguimiento de 47 meses. Otros fármacos utilizados son los  $\beta$ -bloqueantes, IECAs o ARA-II, (especialmente losartán) (28, 31).

En cuanto al pronóstico, el vEDS tiene una esperanza de vida más limitada que el resto, en torno a los 48 años. La esperanza de vida en los pacientes con las formas clásicas e hipermovilidad no se reduce (32).

## **2.4. BASES GENÉTICAS**

Cuando se detecta una mutación en el estudio genético, para poder considerarla como causal del cuadro que padece, el paciente debe cumplir una serie de características.

En el caso de que se trate de una mutación conocida, debe demostrarse la relación de esa mutación con la sintomatología presentada en el paciente y en los familiares que también la presenten.

Si la mutación no ha sido previamente descrita se debe de tener en cuenta que las siguientes mutaciones presentan un mayor riesgo de resultar patogénicas:

- Missense (o cambio de sentido): el cambio en un único nucleótido da lugar a un nuevo codón, que da lugar a un aminoácido distinto. Por tanto suele suponer la sustitución de un aminoácido a otro dentro de una proteína (33).
- Nonsense: la variación de un nucleótido supone el cambio de un aminoácido por un codón de parada (33).
- Frameshift (cambio en la pauta de lectura): producen un cambio del marco de lectura de los codones en la molécula de ARNm y habitualmente son consecuencia de pequeñas deleciones o sustituciones que afectan a un número de bases que no es múltiplo de 3 (33).
- Splicing (de corte y empalme): afecta a las secuencias de los exones e intrones donde se producen los cortes y empalmes durante la maduración del ARN. Puede dar lugar a ARN alterado (33).

- Mutaciones cromosómicas como las deleciones con pérdida de un segmento cromosómico.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Estos tres síndromes comparten alteraciones a nivel cardiovascular, destacando la presencia de aneurismas aórticos, lo que suele marcar el pronóstico y la esperanza de vida de estos pacientes. Dada la baja prevalencia que presentan estos síndromes en la población general y el desarrollo en los últimos años en el campo de la genética junto a las diferentes mutaciones genéticas implicadas, merece el estudio conjunto de las aortopatías llevadas en la consulta de un hospital terciario tratando de identificar diferencias entre los diferentes grupos de conectivopatías en cuanto a evolución así como detectar implicaciones pronosticas desde el punto de vista genético así como en su seguimiento clínico. Una mejor comprensión de la evolución natural del desarrollo de alteraciones cardiovasculares, podría permitir mejoras en el seguimiento y tratamiento, si es preciso, de estos pacientes.

### **4.OBJETIVOS**

#### **4.1. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar las diferencias de progresión del diámetro de la aorta mediante medidas ecográficas en pacientes con síndrome de Marfan, Loeys Dietz o Ehler Danlos, en seguimiento por cardiología pediátrica de un hospital terciario, con edades comprendidas entre los 0 y los 20 años

#### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Evaluar las diferencias de progresión en la evolución de medidas ecográficas de la aorta según el tipo de conectivopatía por grupos de edad.
2. Analizar las mutaciones genéticas que presentan y comprobar si se comportan como marcadores de riesgo.
3. Analizar el intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento médico.
4. Detectar factores predictores de riesgo (edad, tensión arterial) en los pacientes estudiados.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, descriptivo y analítico a partir de la revisión de historias clínicas de pacientes con síndrome de Marfan, Loeys Dietz o Ehler Danlos, en seguimiento por cardiología pediátrica de un hospital terciario.

### **5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN**

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes diagnosticados de síndrome de Marfan, Loeys- Dietz o Ehler Danlos desde el año 1990 hasta el año 2020.
- Ausencia de cardiopatía congénita que pueda justificar la alteración de las medidas de la aorta.

Los criterios de exclusión fueron:

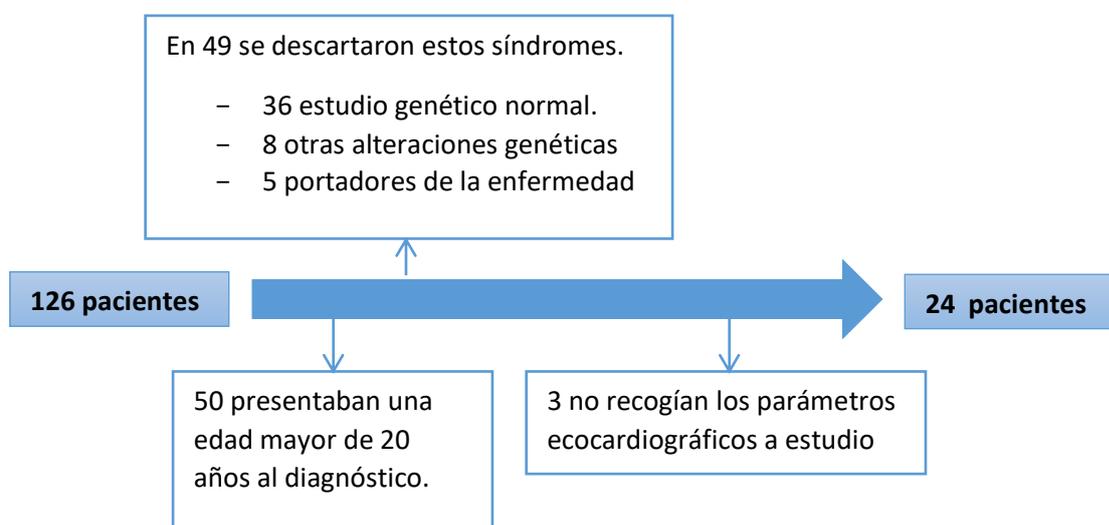
- Pacientes con mutaciones de significado incierto en los genes involucrados en el desarrollo de los síndromes a estudio que no tuvieran expresión fenotípica o clínica.
- Pacientes cuyo diagnóstico se estableciera por encima de los 20 años.
- Valoraciones ecocardiográficas que no incluyeran al menos 2 de las mediciones de la aorta a estudio: anillo aórtico, senos de Valsalva, unión sinotubular y aorta ascendente.

Para la selección de la muestra, se realizó una búsqueda inicial de aquellos pacientes que tuvieran codificado en su historia clínica: "MARFAN", "LOEYS-DIETZ", "EHLER-DANLOS" O "CONNECTIVOPATÍA", de forma que se obtuvieron 126 personas.

Tras la revisión de las mismas y teniendo en cuenta los criterios de inclusión y de exclusión:

- 49 pacientes fueron excluidas tras estudio genético negativo no compatible, solicitado por sospecha fenotípica de estos síndromes. 8 presentaban otras alteraciones genéticas distintas, en 36 no se detectaron mutaciones patogénicas conocidas y 5 casos eran portadores de la enfermedad.

- 50 pacientes fueron excluidos por ser mayores de 20 años en el momento del diagnóstico y no presentar ecocardiografías previas.
- 3 pacientes con conectivopatías diagnosticadas genéticamente fueron excluidos por falta de datos ecográficos de la aorta en la revisión de su historia clínica. De la muestra inicial de 126 personas, tras la exclusión de 102 de ellas, se realizó el estudio de 24 pacientes (Figura 1).



**Figura 2.** Diagrama de selección de los pacientes a estudio.

### 5.3. RECOGIDA DE DATOS

De los pacientes incluidos en el estudio, se realizó una recogida de datos desde la historia clínica de forma retrospectiva. Los datos recogidos para su estudio fueron:

- Sexo y fecha de nacimiento.
- Edad al diagnóstico.
- Estudio genético.
- Edad: se establecieron rangos de edad con intervalos de 5 años para la recogida de datos, quedando la muestra distribuida en los siguientes grupos: “de 0 a 5 años”, “de 5 a 10 años”, “de 10 a 15 años” y “de 15 a 20 años”. En cada paciente, para cada rango de edad, se escogieron las mediciones de la aorta que presentaran un mayor z-score, siempre y cuando quedaran registradas en el informe al menos 3 de las 4 variables a estudio. Se decidió realizar esta clasificación para poder comparar los hallazgos en pacientes de edades similares.

- Talla: se expresó en percentiles según las tablas de tablas de *Carrascosa et al 2010* (34). Posteriormente los pacientes se clasificaron en dos grupos según presentaran valores superiores o inferiores al percentil 95.
- Peso: se expresó en percentiles según las tablas de tablas de *Carrascosa et al 2010* (34).
- Tensión arterial: fue expresada basándose en el estudio de *Flynn et al*, según edad y talla (35). Posteriormente los pacientes se clasificaron en dos grupos según presentaran valores superiores o inferiores al percentil 95.
- Superficie corporal: se realizó el cálculo de la superficie corporal según la talla y el peso, con la fórmula de *Haycock* (36).
- Medidas ecográficas del tamaño de la aorta que incluyen: anillo aórtico, senos de valsalva, unión sinotubular y aorta ascendente.
- Otros datos ecocardiográficos: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), presencia o no de insuficiencia mitral o tricuspídea, otras cardiopatías asociadas.

**Tabla 3.** Clasificación de los datos recogidos en cuanto a factores asociados al paciente y variables ecográficas.

Factores asociados al paciente		Clasificación según edad	
Sexo	Factores asociados al paciente	Variables ecográficas	
Fecha de nacimiento	Edad	Anillo Aórtico (mm)	
Edad al diagnóstico	Peso	Senos de valsalva (mm)	
Estudio genético	Talla	Unión sinotubular (mm)	
Tratamiento quirúrgico	Superficie corporal	Aorta ascendente (mm)	
Complicaciones vasculares	Tensión Arterial Sistémica	FEVI (mm)	
Antecedentes familiares	Tratamiento farmacológico	Insuficiencia mitral	
Otros síntomas o rasgos asociados a su síndrome		Insuficiencia tricuspídea	
		Cardiopatías asociadas	

- Indicación de tratamiento con atenolol, losartán o bisoprolol.
- Intervenciones quirúrgicas por patología cardiovascular.
- Eventos cardiovasculares asociados.
- Rasgos fenotípicos propios del síndrome de Marfan, Loeys Dietz o Ehler Danlos.

#### **5.4. MEDICIÓN DE LA AORTA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA**

Una de las herramientas más importantes en el seguimiento de pacientes afectos por conectivopatías con afectación aórtica (como el síndrome de Marfan, Ehlers Danlos y LoeysDietz) es la ecocardiografía.

La raíz aórtica queda comprendida entre la base de los velos de la válvula aórtica hasta su unión con la región tubular de la aorta (lo que compone la unión sinotubular). Generalmente se recomienda realizar las medidas de la raíz aórtica en los siguientes puntos de la misma: anillo valvular, diámetro máximo en los senos de Valsalva, unión sinotubular y aorta ascendente (37).

Para la correcta medición de la raíz aórtica se debe colocar el transductor en el eje largo de la ventana paraesternal. Posteriormente, se realizan mediciones del anillo valvular aórtico en mesosístole; y de la porción sinusal, la unión sinotubular y la región tubular de la aorta ascendente al final de la diástole.

Para la correcta medición de estos parámetros se debe de tener en cuenta (Figura 2):

- Anillo aórtico: la medida debe realizarse durante el pico sistólico, trazando una línea que una los bordes internos de los puntos de giro de los velos aórticos (38).
- Senos de Valsalva: la medición se llevará a cabo al final de la diástole. Se trazará una línea en el diámetro máximo que une el seno de Valsalva coronario derecho hasta el seno posterior (38).
- Unión sinotubular: la medición se llevará a cabo al final de la diástole, en la región que queda delimitada entre los senos de Valsalva y la porción tubular de la aorta ascendente (38).
- Aorta ascendente: la medición se llevará a cabo al final de la diástole, midiendo el mayor diámetro de la aorta ascendente (38).

Sin embargo, las mediciones del diámetro de la aorta realizadas durante la edad pediátrica dependen de parámetros como la edad, el sexo y la superficie corporal. Por ello, deben usarse normogramas y expresar los distintos diámetros según z-scores ajustados según estas variables.

De esta forma la dilatación de la aorta queda definida por valores de z-score mayores de 2 (que corresponden a los diámetros de la aorta superiores al 95% del intervalo de confianza de la población de referencia) (39).

En nuestro estudio se calculó el z-score del anillo aórtico, de los senos de Valsalva y de la unión sinotubular basándose en los resultados del estudio de *Pettersen et al.* (41). El cálculo del z-score del anillo aórtico se realizó basándose en el estudio de *Cantinotti et al.* (42).

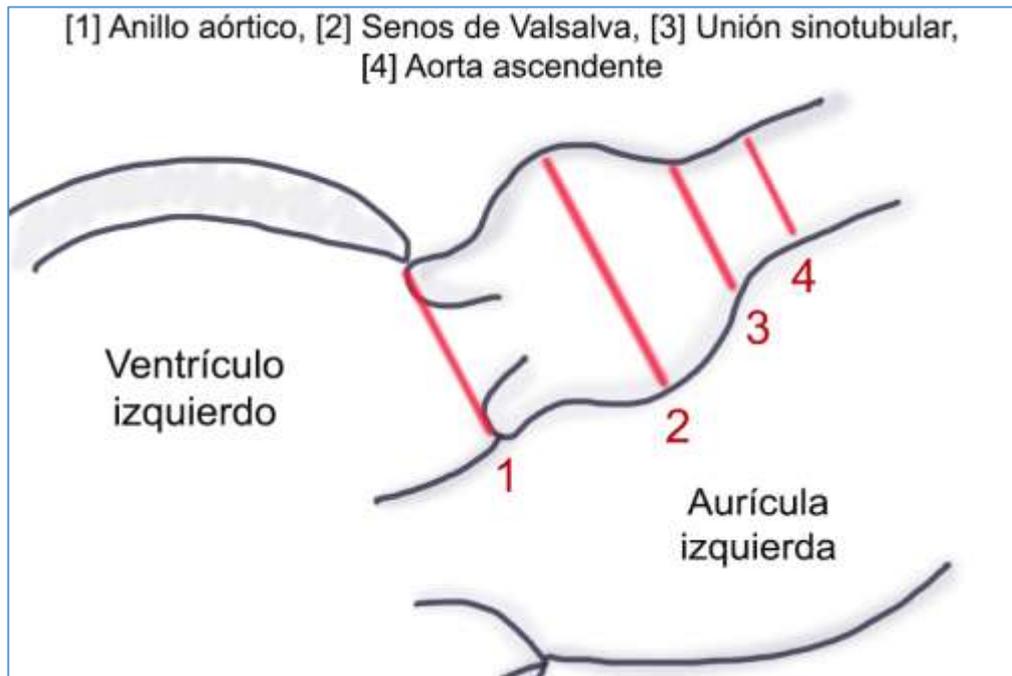


Figura 3. Medición de la aorta ascendente. Durante la mesosístole se realiza la medición del anillo aórtico y durante el fin de la diástole de los senos de Valsalva, la unión sinotubular y la aorta ascendente.

En nuestro estudio se estableció una clasificación según los rangos de edad de “0 a 5 años”, de “5 a 10 años”, de “10 a 15 años” y de “15 a 20 años”. Según estos intervalos se realizó la recogida de datos de forma retrospectiva, de forma que de cada paciente se seleccionó en cada rango de edad, las medidas ecocardiográficas que mayor z-score presentaran, siempre y cuando quedaran registradas al menos 3 de las 4 variables a estudio.

## 5.5. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Los datos fueron recogidos en una tabla de Excel y posteriormente se llevó a cabo el estudio estadístico usando el programa estadístico SPSS Statistics 23 para Windows.

Ana Calabuig Adobes. Alteraciones de la aorta en conectivopatías (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers Danlos y síndrome de Loeys Dietz).

Dado el tamaño de la muestra ( $n < 50$ ), para el contraste de normalidad, se usó la prueba de Shapiro-Wilk en cada una de las variables. Para las variables que cumplían una distribución normal se realizó la media aritmética como medida de centralización y la desviación estándar. Para los supuestos en los que no se cumplía dicha distribución se usó como medida de centralización la mediana y como medida de dispersión el rango intercuartílico.

Para comprobar si existía relación entre las variables cualitativas dicotómicas estudiadas, se usó el Test exacto de Fisher para muestras no paramétricas, ya que los parámetros a estudio no cumplían una distribución de normalidad. Para estudio de variables cuantitativas no paramétricas se usó el coeficiente rho de Spearman y para el estudio de variables cualitativas y cuantitativas el test de U de Mann-Whitney.

## **5.6. ASPECTOS ÉTICOS:**

Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) y realizado en base a los principios básicos de la declaración de Helsinki.

Los investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés con la realización de este estudio. El proyecto no está financiado.

## **6. RESULTADOS**

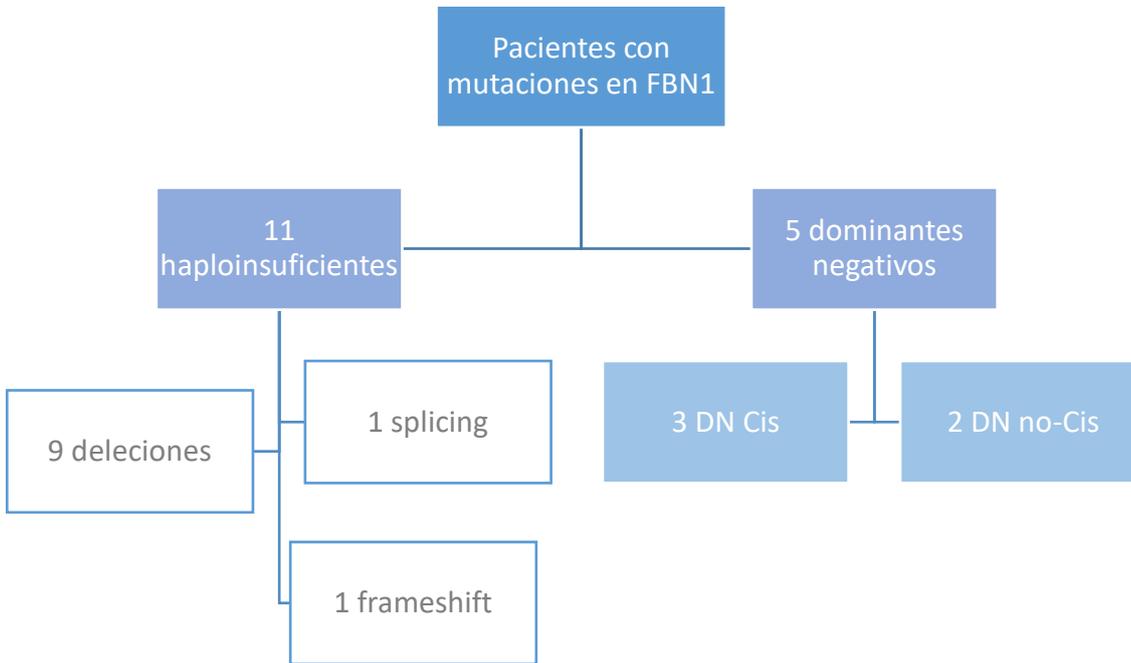
De la muestra final de 24 pacientes, 4 pacientes presentaban el síndrome de Ehlers-Danlos, 2 presentaban el síndrome de Loeys-Dietz y 18 el síndrome de Marfan.

### **6.1. SÍNDROME DE MARFAN**

De los 18 pacientes con síndrome de Marfan. El 76,19% eran varones y el 23,81% eran mujeres. La media de edad al diagnóstico era de 9,58 años con una desviación estándar de 4,71. Durante el estudio se objetivó dilatación aórtica en 13 de los casos.

Las mutaciones presentadas por los pacientes que tenían estudio genético fueron clasificadas como dominante negativo las mutaciones de tipo missense y como haploinsuficiente las mutaciones de tipo nonsense, splicing y deleciones.

Dentro del grupo dominante negativo se encontraron 5 mutaciones missense, de las cuales 3 implican alteraciones en el puente disulfuro entre cisteínas. Por el contrario, en el grupo haploinsuficiente se encontraron 9 deleciones, 1 splicing y 1 frameshift. Los otros 2 pacientes restantes fueron diagnosticados en otros centros y no se disponía del informe genético para poder conocer la mutación concreta.



**Figura 4.** Clasificación de los pacientes con síndrome de Marfan del estudio, según el tipo de mutación que presenten en FBN1.

Se clasificó a los pacientes según presentaran mutaciones haploinsuficientes o dominante negativo. Además dentro del grupo dominante negativo se diferenciaron a aquellos con mutaciones Cis y no-Cis.

Posteriormente se realizó un estudio descriptivo para conocer la relación entre el tipo de mutación y el grado de dilatación aórtico, para ello se recogieron todas las mediciones de z-score, recogidas en los diferentes rangos de edad, de los pacientes seleccionados. De esta forma, de los 16 pacientes se obtuvo un total de 28 mediciones con la siguiente distribución: 16 mediciones de pacientes con mutación haploinsuficiente y 12 mediciones de pacientes con mutaciones dominante negativo (de las cuales 7 eran de pacientes con mutaciones DN Cis y 5 de pacientes con mutaciones DN no-Cis).

**Tabla 4.** Medidas ecocardiográficas de la aorta en pacientes con síndrome de Marfan según las mutaciones presentadas por los pacientes. Se han agrupado todas las medidas recogidas de estos pacientes y se han expresado usando la mediana (Me) como medida de centralización y el rango intercuartílico (RQ) como medida de dispersión.

	<b>z- Anillo aórtico</b>	<b>z- Senos de Valsalva</b>	<b>z- Unión sinotubular</b>
<b>Haploinsuficiente (n=16)</b>	Me= 0,84 (RQ=1,96)	Me= 1,92 (RQ=2,94)	Me=1,19 (RQ=1,7)
<b>Dominante negativo (n=12)</b>	Me= 0,25 (RQ=1,19)	Me= 1,96 (RQ=1,39)	Me= 0,45 (RQ=1,16)
<b>Missense (afecta a cisteínas) (n=7)</b>	Me=0,19 (RQ=0,63)	Me=1 (RQ=1,57)	Me=0,66 (RQ=1,05)
<b>Missense (no afecta a cisteínas) (n=5)</b>	Me= 0,32 (RQ=2,38)	Me= 2,29 (RQ=2,16)	Me 0,27 (RQ=1,83)

En los pacientes con mutaciones haploinsuficientes se observan z-scores superiores en el anillo aórtico y en la unión sinotubular que en aquellos con mutaciones dominantes negativas. Sin embargo presentan menor z-score en comparación a nivel de los senos de Valsalva (Tabla 4).

Dentro de las mutaciones missense, los pacientes con mutaciones DN no-Cis tienen un z-score a nivel del anillo aórtico y de los senos de Valsalva superior al presentado por aquellos con mutaciones DN Cis (Tabla 4).

Se dividió a los pacientes en dos grupos según el riesgo de presentar dilatación aórtica en base a las mutaciones presentadas, de forma que en el grupo de mayor riesgo vascular se incluyeron aquellos que presentarían mutaciones haploinsuficientes y DN Cis, y en los de menor riesgo vascular a los que presentaban mutaciones DN no-Cis.

Los pacientes con mutaciones asociadas a mayor riesgo vascular presentaban percentiles de altura superiores a los que presentaban mutaciones asociadas a bajo riesgo vascular. Al estudiar la relación de estas mutaciones con otras variables, se observó que los pacientes con mutaciones de mayor riesgo presentaban una mediana de altura superior, siendo las diferencias estadísticas significativamente con una  $p < 0.05$  en el test de U de Mann-Whitney.

**Tabla 5.** Comparación del percentil de altura presentado según los pacientes presenten mutaciones de mayor riesgo vascular (haploinsuficiencia y DN Cis) o de menor riesgo vascular (DN no-Cis). Se ha usado la mediana (Me) como medida de centralización, el rango intercuartílico (RQ) como medida de dispersión y la U de Mann- Withney como test para medir asociación.

Tipo de mutaciones	n	Percentil de altura		U de Mann-Whitney
<b>Haploinsuficiencia y DN Cis</b>	n= 25	Me=99,66	RQ=3,1	p= 0,011
<b>DN no-Cis</b>	n=5	Me=85,05	RQ=47,87	

En cuanto al tratamiento de base, 4 de los pacientes no llegaron a precisar tratamiento durante el periodo de estudio y en los 17 pacientes restantes se pautó con una mediana de edad de 11 años (RQ=7 años). El tiempo transcurrido desde el diagnóstico y el inicio del tratamiento farmacológico presentó una mediana de 2 años (RQ=2 años).

En la distribución del tratamiento inicial pautado en estos pacientes se observa que: 12 recibieron tratamiento con losartán, 1 con bisoprolol, 1 terapia combinada con bisoprolol y losartán y 2 con propranolol. Al final del periodo de estudio, el tratamiento de 2 pacientes con propranolol y de 1 con bisoprolol fue sustituido por losartán, de forma que finalmente 14 pacientes recibieron tratamiento con losartán (Tabla 6).

**Tabla 6.** Variación del tratamiento pautado en los pacientes con síndrome de Marfan al inicio y al final del periodo de tiempo estudiado.

SÍNDROME DE MARFAN	
De los 18 pacientes con síndrome de Marfan 16 recibieron tratamiento	
Al inicio del periodo de estudio.	Al final del periodo de estudio.
Losartán: 12 pacientes	Losartán: 14 pacientes
Bisoprolol: 1 paciente	Bisoprolol: 1 paciente
Bisoprolol y losartán: 1 paciente	Bisoprolol y losartán: 1 paciente
Propranolol: 2 pacientes	Propranolol: 0 pacientes

En 15 de los 18 pacientes con síndrome de Marfan se objetivó dilatación de la aorta durante el periodo de estudio. Dos pacientes presentaron eventos cardiacos, uno de ellos un episodio de fibrilación auricular y el otro un episodio de extrasístoles ventriculares. Ninguno precisó cirugía cardiovascular durante el periodo a estudio.

De los rasgos propios de la enfermedad observados en estos pacientes destaca: 5 presentaron subluxación del cristalino, 4 pectus carinatum, 4 pectus excavatum, 7 escoliosis, 3 neumotórax y 3 hipoacusia.

## **6.2. SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ**

Los 2 pacientes con síndrome de Loeys-Dietz presentan mutaciones en TGFBR2. Ambos eran varones y su edad al diagnóstico era de 1 y 4 años respectivamente. Presentaban dilatación aórtica desde el diagnóstico por lo que se instauró tratamiento con losartán en ambos casos, precisando añadir al tratamiento atenolol en uno de ellos por el aumento de la velocidad de crecimiento que presentaba la aorta.

Uno de los pacientes presentó hipertensión arterial con percentiles por encima del percentil 95 para su talla y edad.

En cuanto a la clínica presentada, propia de este síndrome presentaban: fisura palatina, hiperlaxitud, pectus excavatum, malformación de Chiari tipo 1, hipertelorismo, escoliosis, pectus excavatum, craneosinostosis e hipoplasia del nervio óptico.

## **6.3. SÍNDROME DE EHLERS DANLOS**

De los pacientes con el síndrome de Ehlers Danlos la edad al diagnóstico fue de 3 años en dos de los casos y de 14 años en los otros dos. El 25% eran mujeres y el 75% hombres.

Uno de los pacientes presentaba mutaciones en el gen COL5A1 (con un patrón de herencia AD) que en la clasificación internacional de 2017 queda englobado en el síndrome de Ehlers Danlos Clásico. Presentaba dilatación aórtica y precisó tratamiento con losartán. El estudio genético se realizó desde la consulta de Cardiología Pediátrica al objetivar dilatación aórtica (Tabla 7).

Otro de los pacientes presentaba mutaciones en el gen COL1A2, que se relaciona con el síndrome de Ehlers Danlos artrocalasia. Se caracteriza por presentar luxación congénita de cadera, hipermovilidad articular con luxaciones articulares frecuentes y piel hiperextensible y frágil. El estudio genético se realizó por antecedentes familiares. No presentó dilatación aórtica (Tabla 7).

En los otros dos casos se trata de mutaciones en el gen TNXB (con patrón de herencia AR), que formaría parte del Síndrome de Ehlers Danlos clásico II. Ninguno de los dos presentaron dilatación aórtica durante el estudio. Los estudios genéticos fueron solicitados desde la consulta de Neonatología; uno de ellos por luxación congénita de cadera bilateral y el otro por antecedentes familiares (Tabla 7).

**Tabla 7.** Tabla resumen de las características genéticas, fenotípicas y tratamiento recibido por los pacientes con síndrome de Ehlers Danlos del estudio.

Clasificación	Gen y loci	Nº pacientes	Criterios diagnósticos que cumplen	Edad al diagnóstico (años)	Dilatación aórtica	Tratamiento
<b>Clásico</b>	COL5A1 (9q34)	1	-Hiperextensibilidad cutánea -Hiperlaxitud articular	14	Sí	Losartán
<b>Clásico tipo II</b>	TNXB (6p21)	2	-Hiperlaxitud articular generalizada con luxaciones y dolor crónico -Piel hiperextensible	3	No	No precisa
<b>Artrocalasia</b>	COL1A2 (7q21)	1	-Hiperlaxitud articular con luxaciones	14	No	No precisa

#### 6.4. RESULTADOS SEGÚN EDAD

##### De los 0 a los 5 años

En la franja de edad de los 0 a los 5 años, quedan recogidos en nuestra muestra 6 pacientes, de los cuales 2 presentaban el síndrome de Loeys-Dietz como consecuencia de mutaciones en TGFBR2 y 4 el síndrome de Marfan, (de los cuales 3 presentan delecciones que afectan a FBN1 y otro es una mutación tipo missense). En un caso se inició el estudio diagnóstico y se realizó test genético por presentar fenotipo sugestivo de conectivopatía, en el resto se realizó por antecedentes familiares de dichas patologías.

En las mediciones de la aorta por ecocardiografía expresadas en z-score, los pacientes con síndrome de Loeys-Dietz presentan un mayor grado de dilatación aórtica. Estos pacientes eran citados para repetir la ecocardiografía cada 6 y 3 meses respectivamente (Tabla 8).

**Tabla 8.** Mediciones de la aorta por ecocardiografía representadas por el z-score del grupo de edad de los 0 a los 5 años. Se expresan en fondo gris aquellos que presentan dilatación de aorta.

Síndrome	Gen mutado	Z-Anillo aórtico	Z- Senos de Valsalva	Z-Unión sinotubular	Z-Aorta ascendente
1.Loeys-Dietz	TGFBR2	0,84	2,99	2,78	4,51
2.Loeys-Dietz	TGFBR2	5,71	3,9	1,89	1,86
3.Marfan	Delección en FBN1	2,11	-	1,76	-
4.Marfan	Delección en FBN1	-1,72	-0,66	-1,32	-
5.Marfan	DN no-Cis en FBN1	0,32	1,8	-1,15	-
6.Marfan	Delección en FBN1	-0,37	-0,39	-0,93	0,56

Sin embargo en los 4 pacientes con síndrome de Marfan en este rango de edad, solo un paciente presentó dilatación de la aorta con z-score mayor que 2 en un caso. En 2 casos se inició tratamiento con losartán en este rango de edad. Estos pacientes eran citados para revisión cada 6 meses o anual (Tabla 8).

### De los 5 a los 10 años

Se obtuvieron 13 pacientes de los cuales 2 presentaban el síndrome de Ehlers-Danlos tipo clásico (por mutaciones en el gen TNXB), 2 presentaban el síndrome de Loeys-Dietz por mutaciones en TGFBR2 y 9 de ellos presentaban el síndrome de Marfan presentando 4 mutaciones missense, 3 mutaciones de delección y 1 por splicing.

Los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos no presentaban en la ecocardiografía parámetros sugestivos de dilatación aórtica con z-score menores de 2 desviaciones estándar en todas las mediciones. Ninguno de ellos precisó tratamiento de base. La altura y el peso presentados por estos era inferior al percentil 95. Las revisiones de estos pacientes se repetían de forma anual.

Los 2 pacientes con síndrome de Loeys-Dietz presentaban importante dilatación aórtica presentando a nivel de los senos de Valsalva z-score superiores a 4 desviaciones estándar. Ambos reciben tratamiento con losartán. Las revisiones se repetían cada 3 y 6 meses respectivamente (Tabla 9).

De los 9 pacientes recogidos con síndrome de Marfan en este rango de edad, 5 presentaban dilatación aórtica. Dos de estos pacientes presentaban insuficiencia mitral asociada. Se prescribió tratamiento a 4 de ellos; uno recibió inicialmente propranolol y posteriormente se sustituyó por losartán, el resto recibieron losartán desde el inicio. Los 9 pacientes con síndrome de Marfan presentan un percentil de altura con una mediana de 96.47 (rango intercuartílico de 9.05) y un percentil de peso con una mediana de 42.2 (rango intercuartílico de 35.32). Uno de ellos presentaba hipertensión arterial con cifras por encima del percentil 95 para su talla y peso. Las revisiones por parte de cardiología pediátrica se realizaban de forma anual (excepto en 2 pacientes que se realizaban cada 6 meses) (Tabla 9).

**Tabla 9.** Mediciones de la aorta por ecocardiografía representadas por el z-score del grupo de edad de los 5 a los 10 años. Se expresan en fondo gris aquellos que presentan dilatación de aorta.

Síndrome	Gen mutado	Z-Anillo aórtico	Z- Senos de Valsalva	Z-Unión sinotubular	Z-Aorta ascendente
<b>1. Ehlers-Danlos</b>	TNXB	-0,01	-1,59	-	-1,42
<b>2. Ehlers-Danlos</b>	TNXB	1,33	0,89	-	-1,40
<b>3. Loeys-Dietz</b>	TGFBR2	<b>3,75</b>	<b>4,41</b>	<b>2,57</b>	1,49
<b>4. Loeys-Dietz</b>	TGFBR2	<b>4,92</b>	<b>5,34</b>	<b>2,22</b>	1,97
<b>5. Marfan</b>	DN Cis en FBN1	-	1,77	1,43	0,45
<b>6. Marfan</b>	DN Cis en FBN1	-0,73	-0,19	0,27	-1,66
<b>7. Marfan</b>	DN no-Cis FBN1	-	<b>3,81</b>	<b>2,3</b>	<b>2,28</b>
<b>8. Marfan</b>	DN no-Cis FBN1	1,51	<b>2,29</b>	-0,27	-0,72
<b>9. Marfan</b>	Deleción en FBN1	0,34	<b>2,54</b>	0,98	-0,09
<b>10. Marfan</b>	Deleción en FBN1	<b>2,18</b>	<b>2,2</b>	<b>2,48</b>	1,03
<b>11. Marfan</b>	Deleción en FBN1	0,46	-	0,83	-1,71
<b>12. Marfan</b>	Splicing en FBN1	<b>2,56</b>	-	1,63	-

### **De los 10 a los 15 años**

En este rango de edad se recogieron datos sobre 14 pacientes de los cuales 2 presentaban el síndrome de Ehlers-Danlos y 12 el síndrome de Marfan.

El paciente con síndrome de Ehlers-Danlos con mutación en el gen COL5A1 presentaba dilatación aórtica. Se pautó tratamiento con losartán y acudía a las revisiones de forma anual (Tabla 10).

Sin embargo el paciente con síndrome de Ehlers-Danlos con mutación en el gen COL1A2 no presentó z-scores superiores a 2 en ninguna de las mediciones de la aorta. Además no precisaba la toma de tratamiento farmacológico (Tabla 10).

De los 12 pacientes con síndrome de Marfan en este rango de edad, 6 de ellos presentan dilatación aórtica. De este grupo 10 recibieron tratamiento farmacológico, de los cuales uno recibió propranolol, otro paciente tratamiento con bisoprolol y losartán, y el resto recibió losartán. Estos pacientes presentan un percentil de altura con una mediana de 99,72 (rango intercuartílico de 5,8) y un percentil de peso con una mediana de 53,33 (rango intercuartílico de 58,14). Uno de ellos presentaba tensiones arteriales por encima del percentil 95. Los pacientes eran citados de forma anual (excepto en un caso que fue citado a los 6 meses) (Tabla 10).

**Tabla 10.** Mediciones de la aorta por ecocardiografía representadas por el z-score del grupo de edad de los 10 a los 15 años. Se expresan en fondo gris aquellos que presentan dilatación de aorta.

Síndrome	Gen mutado	Z-Anillo aórtico	Z- Senos de Valsalva	Z-Unión sinotubular	Z-Aorta ascendente
<b>1. Ehlers-Danlos</b>	COL5A1	<b>4,82</b>	<b>5,58</b>	<b>3,37</b>	-
<b>2. Ehlers-Danlos</b>	COL1A2	0,76	1,26	0,44	1,64
<b>3. Marfan</b>	DN Cis en FBN1	0,74	0,97	0,88	-2,79
<b>4. Marfan</b>	DN Cis en FBN1	1,83	<b>2,39</b>	0,45	-0,32
<b>5. Marfan</b>	DN Cis en FBN1	-0,06	1	1,15	1,27
<b>6. Marfan</b>	DN no-Cis FBN1	0,17	<b>2,2</b>	0,32	0,75
<b>7. Marfan</b>	DN no-Cis FBN1	<b>3,77</b>	<b>4,52</b>	<b>2,83</b>	<b>2,32</b>
<b>8. Marfan</b>	Delección en FBN1	1,47	<b>3,9</b>	1,4	1,45
<b>9. Marfan</b>	Delección en FBN1	-1,68	1,65	1,69	0,45
<b>10. Marfan</b>	Delección en FBN1	<b>3,38</b>	<b>3,82</b>	<b>2,48</b>	1,12
<b>11. Marfan</b>	Delección en FBN1	0,59	1,43	0,97	-
<b>12. Marfan</b>	Delección en FBN1	<b>2,32</b>	<b>2,99</b>	1,44	0,22
<b>13. Marfan</b>	Splicing en FBN1	<b>3,04</b>	-	<b>2,27</b>	0,58
<b>14. Marfan</b>	Desconocido	0,56	-	-	-0,89

Dado que este es el rango de edad del que se disponen más mediciones, se decidió comparar las diferencias que presentaban estos pacientes en la medición del z-score según la mutación presentada. Para ello se excluyó al paciente del que no se disponía información sobre la mutación exacta que presentaba.

**Tabla 11.** Medidas ecocardiográficas de la aorta en pacientes con síndrome de Marfan, dentro del rango de edad de los 10 a los 15 años, según las mutaciones presentadas. Las mediciones se han expresado usando la mediana (Me) como medida de central y el rango intercuartílico (RQ) como medida de dispersión.

	<b>z- Anillo aórtico</b>	<b>z- Senos de Valsalva</b>	<b>z- Unión sinotubular</b>	<b>z- Aorta ascendente</b>
<b>Haploinsuficiente (n=6)</b>	Me= 2,32 (RQ=3,1)	Me= 2,99 (RQ=2,13)	Me=1,69 (RQ=1,03)	Me=0,45 (RQ=0,94)
<b>Dominante negativo (n=5)</b>	Me=0,74 (RQ=2,92)	Me= 2,2 (RQ=2,47)	Me= 0,88 (RQ=1,93)	Me= -0,32 (RQ=3,57)

Los pacientes con mutaciones de tipo haploinsuficientes presentaron mayor dilatación de la aorta en términos de z-score para las mediciones del anillo aórtico, los senos de Valsalva, la unión sinotubular y la aorta ascendente (Tabla 11).

### **De los 15 a los 20 años**

De los 15 a los 20 años se recogieron 9 pacientes de los cuales 1 presentaba Ehlers-Danlos y 8 presentaban síndrome de Marfan.

El paciente con Ehlers-Danlos, con mutación en el gen COL5A1, presentaba dilatación aórtica. Precisaba la toma de losartán (Tabla 12).

De los 8 pacientes con síndrome de Marfan, 2 presentaban mutaciones tipo missense, 3 deleciones, 1 splicing y 1 frameshift en el gen FBN1. De ellos 6 presentan dilatación aórtica en la ecocardiografía con z-score superior a 2. De este grupo, 7 recibieron tratamiento farmacológico, de forma que 5 recibieron losartán, uno recibió bisoprolol y otro bisoprolol junto a losartán. Los pacientes presentaban un percentil de altura con una mediana de 99,68 (rango intercuartílico 1,27) y de percentil de peso una mediana de 63,11 (rango intercuartílico de 80,83). Presentaban un percentil de tensión arterial sistólica con una mediana de 54 (rango intercuartílico de 64,25) y de tensión arterial diastólica con una mediana de 44,5 (con rango intercuartílico de 46) (Tabla 12).

Todos los pacientes fueron citados para revisión por cardiología de forma anual.

**Tabla 12.** Mediciones de la aorta por ecocardiografía representadas por el z-score del grupo de edad de los 5 a los 10 años. Se expresan en fondo gris aquellos que presentan dilatación de aorta.

Síndrome	Gen mutado	Z-Anillo aórtico	Z- Senos de Valsalva	Z-Unión sinotubular	Z-Aorta ascendente
<b>1. Ehlers-Danlos</b>	COL5A1	<b>4,5</b>	<b>5,38</b>	<b>2,99</b>	-
<b>2. Marfan</b>	DN Cis en FBN1	0,19	0,53	-0,15	-0,32
<b>3. Marfan</b>	DN Cis en FBN1	-0,57	2,12	-	-0,95
<b>4. Marfan</b>	Delección en FBN1	-	<b>3,42</b>	<b>3,66</b>	1,64
<b>5. Marfan</b>	Delección en FBN1	<b>2,3</b>	<b>3,75</b>	-	0,5
<b>6. Marfan</b>	Delección en FBN1	-	0,54	<b>3,66</b>	1,64
<b>7. Marfan</b>	Splicing en FBN1	0,84	<b>3,28</b>	-	1,19
<b>8. Marfan</b>	Frameshift en FBN1	<b>6,03</b>	1,15	0,1	0,88
<b>9. Marfan</b>	Desconocido	-	0,7	-	0,5

## 6.5. COMPARACIÓN DE LA AFECTACIÓN AÓRTICA SEGÚN FACTORES:

### Según el síndrome presentado

De los pacientes a estudio se objetivó dilatación de la raíz aórtica con z-score superior a 2 DE en 1 de los 3 pacientes con el síndrome de Ehlers-Danlos, en los 2 pacientes con síndrome de Loeys-Dietz y en 13 de los 18 pacientes con síndrome de Marfan (Tabla 13).

**Tabla 13.** Tabla cruzada para observar la relación entre el síndrome presentado por el paciente y la presencia o no de dilatación aórtica con z-score>2DE.

**Tabla cruzada Diagnóstico\*Dilatación Aórtica**

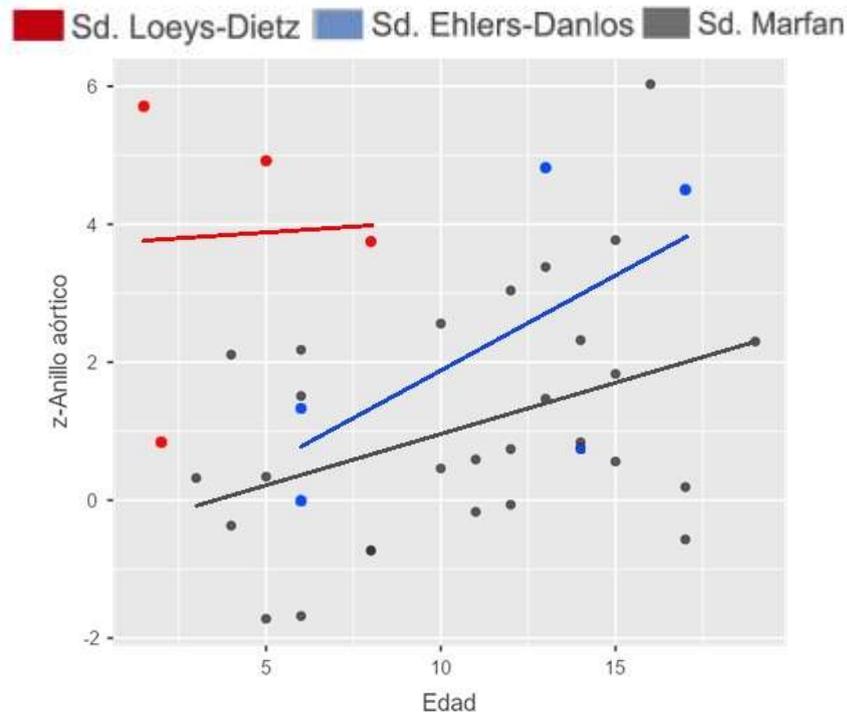
		Dilatación aórtica		Total
		SÍ	NO	
Diagnóstico	Ehlers-Danlos	1	3	4
	Loeys-Dietz	2	0	2
	Marfan	13	5	18
Total		16	8	24

### **Según la edad presentada**

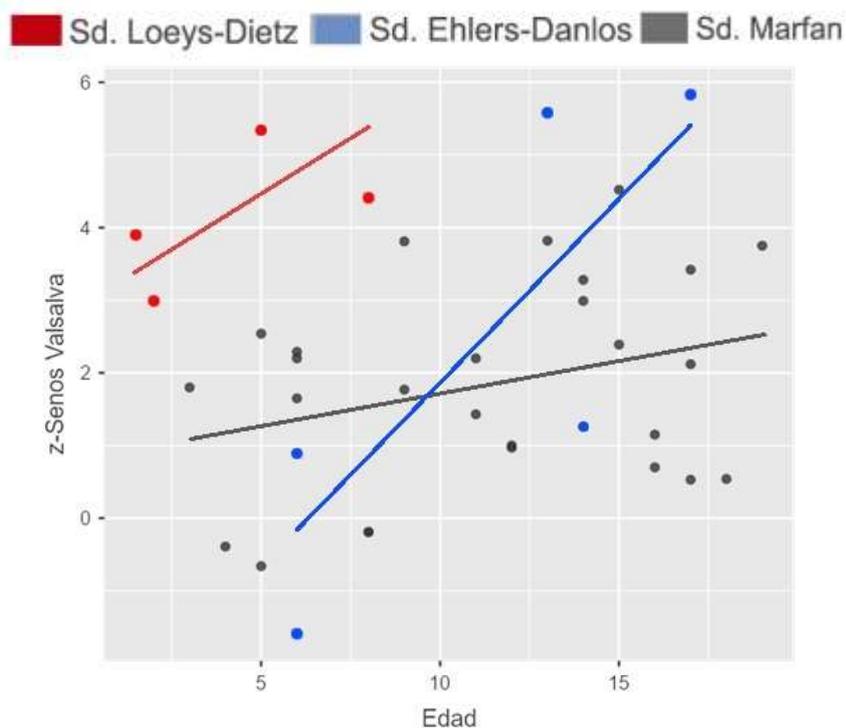
Se diseñó un diagrama de dispersión colocando en el eje de las abscisas la edad y en el eje de las ordenadas el z-score del anillo aórtico, el seno de Valsalva y la Unión sinotubular respectivamente,

En los diagramas de dispersión presentados a continuación podemos observar como las mediciones realizadas en los pacientes con síndrome de Loeys-Dietz presentan valores más elevados y a edades más tempranas que el resto de síndromes a estudio (Figuras 5, 6 y 7)

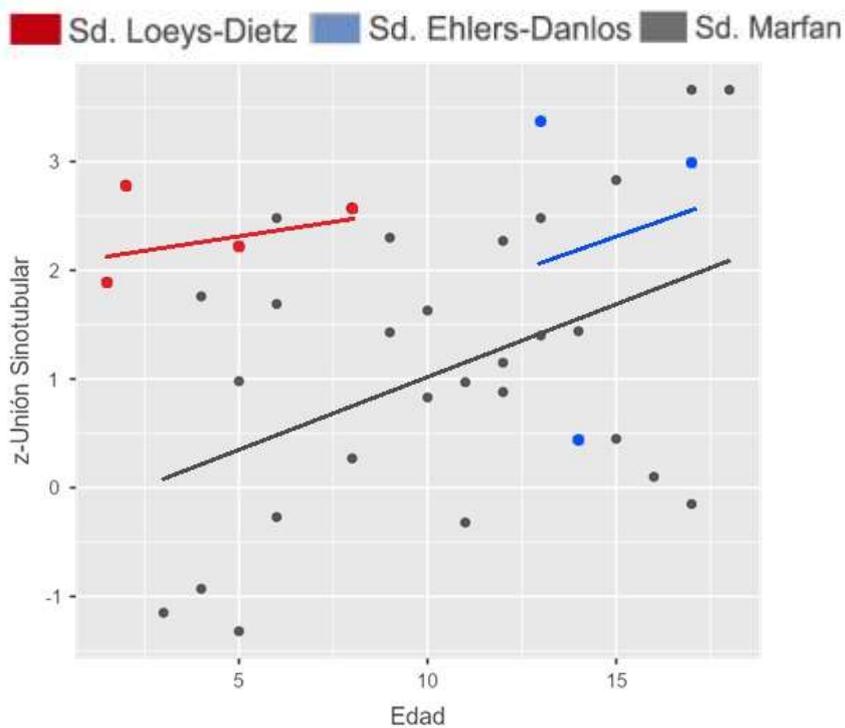
Los pacientes de este estudio con síndrome de Ehlers-Danlos a edades tempranas presentan un z-score similar al presentado por los pacientes con síndrome de Marfan. Sin embargo, conforme aumenta la edad de los pacientes, pueden observarse mayores diámetros de la aorta según el z-score (Figuras 5, 6 y 7).



**Figura 5.** Diagrama de dispersión para la representación del valor del z-score del anillo aórtico en relación con la edad.



**Figura 6.** Diagrama de dispersión para la representación del valor del z-score de los senos de Valsalva en relación con la edad.



**Figura 7.** Diagrama de dispersión para la representación del valor del z-score del anillo aórtico en relación con la edad.

### **Según presencia o no de hipertensión arterial**

De la muestra de 24 pacientes, 3 presentaban hipertensión arterial (HTA) definida como tensiones diastólicas o sistólicas por encima del percentil 95 para su talla y edad. De ellos, 1 presenta el síndrome de Loeys-Dietz y 2 de ellos el síndrome de Marfan.

En los 3 pacientes que presentan HTA, se objetivó dilatación de la aorta. De los 21 pacientes con tensiones arteriales inferiores al percentil 95, 13 presentaron dilatación aórtica por z-scores superiores a 2 DE.

Se usó el Test exacto de Fisher para comprobar si existía relación entre la hipertensión arterial y la presencia de dilatación aórtica, obteniéndose una  $p=0,562$ . Dado que se obtuvo una  $p>0,05$ , no puede descartarse la hipótesis nula de que no existe asociación entre ambas variables.

**Tabla 14.** Tabla cruzada para observar la relación entre tensiones arteriales superiores o inferiores al percentil 95 con la presencia o no de dilatación aórtica. La medida de asociación queda representada por el test exacto de Fisher.

**Tabla cruzada Hipertensión arterial \* Dilatación aórtica**

		Dilatación aórtica		Total	Text exacto de Fisher
		SÍ	NO		
Tensión arterial	p>95	3	0	3	p=0,562
	P<95	13	8	21	
Total		16	8	24	

### **Según altura**

Se clasificaron en dos grupos a todos los pacientes según presentaran un percentil de altura superior o inferior al percentil 95 correspondiente según su edad.

Presentaron una altura superior al percentil 95 para su edad 18 pacientes: 2 pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos, 1 paciente con síndrome de Loeys-Dietz y 15 pacientes con síndrome de Marfan. De estos, 14 presentaron dilatación aórtica asociada con z-score superior a 2DE (Tabla 15).

De los 2 pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos con altura superior al percentil 95, 1 presentaba dilatación aórtica. El paciente con síndrome de Loeys-Dietz con altura superior al percentil 95 presentaba dilatación aórtica. De los 15 pacientes con síndrome de Marfan que presentaban altura con percentil superior a 95, 12 presentaban dilatación aórtica (Tabla 15).

**Tabla 15.** Tabla cruzada para observar la relación entre alturas superiores o inferiores al percentil 95 con la presencia o no de dilatación aórtica.

**Tabla cruzada Diagnóstico y altura \* Dilatación aórtica**

		Altura	Dilatación aórtica		Total
			NO	SI	
Diagnóstico	Ehlers-Danlos	p>95	1	1	2
		P<95	2	0	2
	Loeys-Dietz	p>95	0	1	1
		P<95	0	1	1
	Marfan	p>95	3	12	15
		P<95	2	1	3
Total			8	16	24

Cuando analizamos la relación entre el percentil de altura y el diámetro de la aorta mediante el coeficiente rho de Spearman, podemos observar como existe una correlación positiva en las 4 mediciones con la altura de los pacientes de forma estadísticamente significativa con  $p < 0,05$  (Tabla 16).

**Tabla 16.** Estudio de la relación entre el percentil de altura y las mediciones de la aorta por ecocardiografía según el coeficiente rho de Spearman.

Tipo de medición	Relación entre el percentil de altura y las mediciones de la aorta (coeficiente rho de Spearman)	
	Coefficiente de correlación	Significación (bilateral)
Anillo de la aorta (mm)	0,394	P=0,016
Senos de Valsalva (mm)	0,435	P=0,009
Unión sinotubular (mm)	0,343	P=0,047
Aorta ascendente (mm)	0,410	P=0,016

### Según tratamiento farmacológico

Para poder estudiar si existe relación entre la dilatación de aorta presentada y el tratamiento farmacológico, se escogió el último tratamiento pautado a los pacientes, en caso de precisarlo.

**Tabla 17.** Distribución del último tratamiento pautado a los pacientes según el síndrome que presentan.

**Tabla cruzada Diagnóstico \* Tratamiento**

	Tratamiento					Total
	Bisoprolol	Losartán	Losartán y atenolol	Losartán y bisoprolol	No precisa	
Ehlers-Danlos	0	1	0	0	3	4
Loeys-Dietz	0	1	1	0	0	2
Marfan	2	13	0	1	2	18
Total	2	15	1	1	5	24

De los 24 pacientes estudiados, 19 precisaron tratamiento farmacológico durante el periodo de estudio. Precisó tratamiento farmacológico: 1 de los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos, los 2 pacientes con síndrome de Loeys-Dietz y 16 de los pacientes con síndrome de Marfan (Tabla 17).

**Tabla 18.** Tabla cruzada para observar la relación entre la necesidad de tratamiento y la presencia de dilatación aórtica.

**Tabla cruzada Necesidad de tratamiento \* Dilatación aórtica**

		Dilatación aórtica		Total
		SÍ	NO	
Precisa tratamiento	SÍ	16	3	19
	NO	0	5	5
Total		16	8	24

En todos los pacientes de la muestra con dilatación aórtica (16 casos), se instauró tratamiento farmacológico. Los 5 pacientes que no precisaron medicación, no presentaban dilatación aórtica (Tabla 18).

Ana Calabuig Adobes. Alteraciones de la aorta en conectivopatías (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers Danlos y síndrome de Loeys Dietz).

Para analizar si existía relación entre la edad y la necesidad de tratamiento se realizó la prueba de U de Mann-Whitney, obteniéndose una  $p < 0,05$  y asumiendo que existen diferencias significativas entre ambas variables (Tabla 19).

**Tabla 19.** Estudio de la relación entre la edad (distribuida en rangos de 5 años) y la necesidad o no de tratamiento farmacológico.

Tratamiento	0-5 años (n=6)	5-10 años (n=12)	10-15años (n=14)	15-20 años (n=9)	U de Mann-Whitney
Precisa	4	6	9	8	P=0,005
No precisa	2	6	3	1	

## 7. DISCUSIÓN

Los síndromes de Marfan, Loeys- Dietz y Ehler Danlos son enfermedades del tejido conectivo con una baja prevalencia en la población general. El síndrome de Marfan presenta una prevalencia de 1 de cada 5.000 o 10.000 personas, el síndrome de Loeys-Dietz una prevalencia menor de 1 por cada 100.000 y en el síndrome de Ehler Danlos entre 1 por cada 5.000 o 25.000 personas (1, 38). En nuestro estudio se escogieron 24 pacientes de los cuales 18 presentaban el síndrome de Marfan (75%), 4 el síndrome de Ehlers-Danlos (16.66%) y 2 el síndrome de Loeys-Dietz (8.33%).

Todos estos síndromes comparten alteraciones a nivel cardiovascular, siendo el principal determinante de la morbilidad alteraciones de la aorta como dilatación, disección o ruptura (9, 22, 28), .

Una de las herramientas más importantes y que ha permitido avances en el diagnóstico de estos pacientes es el estudio genético. Dentro de un mismo síndrome se describen diferentes implicaciones según el tipo de mutación causante del mismo.

En los pacientes con síndrome de Marfan, las mutaciones presentadas pueden clasificarse según sean de tipo haploinsuficiente o dominante negativo. Además, dentro de las mutaciones de tipo dominante negativo podemos diferenciar aquellas que eliminan el puente disulfuro entre cisteínas (DN Cis) y aquellas que lo conservaban (DN no-Cis). En varios estudios se observa que los pacientes con mutaciones haploinsuficientes presentan un mayor diámetro de la aorta y un mayor riesgo de eventos cardíacos graves (3, 4, 5). En nuestro estudio, al agrupar todas las mediciones de todos los pacientes con síndrome de Marfan y comparar los z-scores de ambos grupos, se observó que los pacientes con mutaciones haploinsuficientes presentaban mayores z-scores a nivel del anillo aórtico y de la unión sinotubular que los pacientes con mutaciones de tipo

dominante negativo. Cuando de una forma más selectiva, según edad, se eligió el rango de los 10 a los 15 años por presentar el mayor número de pacientes, se observó que los pacientes con mutaciones haploinsuficientes presentaban mayor dilatación en el anillo aórtico, los senos de Valsalva, la unión sinotubular y la aorta ascendente.

En el estudio de *Takeda et al.* (5), se observó que tanto los pacientes haploinsuficientes como los DN Cis presentaban alteraciones de la aorta con mayor frecuencia que aquello con mutaciones DN no-Cis. Sin embargo, en nuestro estudio se observó un mayor grado de dilatación aórtica en los z-score a nivel del anillo aórtico y de los senos de Valsalva en los pacientes con mutaciones DN no-Cis frente a los DN Cis. Tan sólo se apreció mayor dilatación en los DN Cis a nivel de la unión sinotubular. Esta comparativa se hizo comparando todas las mediciones del estudio según la mutación que presentaran. Las 5 mediciones del grupo DN no-Cis se habían realizado en 2 pacientes, (ya que dentro de la muestra no había otros pacientes que presentaran dicha mutación), por lo que estos datos podrían no ser suficientemente representativos. Otro factor que podría influir en los resultados es que el tiempo de evolución observado fuera insuficiente para apreciar estas alteraciones.

Los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos presentaban mutaciones en el gen COL5A1 (tipo clásica), en el gen COL1A2 (tipo artrocalasia) y en el gen TNXB (tipo clásico II).

Los pacientes con síndrome de Loeys-Dietz presentaban mutaciones en TGFBR2.

Si comparamos el grado de dilatación de la aorta según cada uno de los síndromes, podemos observar en las tablas de datos y en los diagramas de dispersión como los pacientes con síndrome de Loeys-Dietz de nuestro estudio presentan z-score más elevados en edades más tempranas que los presentados por el resto de pacientes. Estudios demuestran que la dilatación en pacientes con síndrome de Loeys-Dietz es más precoz, habiéndose reportado casos de dilatación aórtica intraútero o en periodo de lactante (18).

El síndrome de Ehlers-Danlos constituye a un grupo heterogéneo de síndromes genéticos con alteraciones del tejido conectivo, existiendo en el momento actual 13 tipos distintos. En el EDS tipo clásico son raras las complicaciones vasculares, pero hasta en un 6% de los pacientes se ha detectado dilatación aórtica. En nuestro estudio, de los pacientes con EDS, el único que presentó dilatación aórtica con z-score superior a 2 DE fue aquel que presentaba una forma clásica como consecuencia de mutaciones en COL5A1. Sin embargo los pacientes con forma clásica tipo II por mutaciones en TNXB no presentaron dilatación aórtica. Uno de los pacientes presentaba el EDS de tipo artrocalasia por mutaciones en COL1A2, (el cual no suele asociarse con patología vascular) y durante el periodo de estudio no se detectó dilatación aórtica. Si observamos los

valores de z-score de las mediciones de estos pacientes podemos observar como existe una gran variabilidad, sin poder objetivarse una clara tendencia (23).

En el estudio de *Hoskoppal et al.* (10), sobre los factores predictores de la dilatación de la raíz aórtica en pacientes con síndrome de Marfan, se identificaban como factores de riesgo: mayor edad, mayor altura, hipertensión arterial, mayor diámetro de la raíz aórtica y mayor velocidad de dilatación aórtica.

Si observamos los valores de los z-score de las mediciones de la aorta de los pacientes con síndrome de Marfan en los distintos rangos de edad y su distribución en los diagramas de dispersión, vemos como hay un aumento progresivo en los mismos, conforme aumenta la edad de los pacientes(10).

Al relacionar la altura con la dilatación aórtica, vemos que de los 18 pacientes con altura superior al percentil 95, 16 presentan dilatación aórtica. Sin embargo de los 6 pacientes con altura inferior al percentil 95, 4 presentaban dilatación aórtica. Mediante el coeficiente rho de Spearman se pudo comprobar que existía correlación positiva y estadísticamente significativa entre los percentiles de altura y los diámetros de la aorta.

Cuando relacionamos la presencia de hipertensión arterial con la dilatación de aorta, observamos que los 3 pacientes que presentan tensiones arteriales por encima del percentil 95 presentan dilatación de aorta y de los 21 que presentan tensiones arteriales inferiores al percentil 95, 13 presentan dilatación de aorta. Sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre ambas variables.

Los resultados sobre la relación entre la altura y la hipertensión arterial con la dilatación aórtica, podrían verse afectados por el tamaño muestral de nuestro estudio.

En los pacientes con síndrome de Marfan, se recomienda el inicio del tratamiento farmacológico con  $\beta$ -bloqueantes o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) si se objetiva aneurisma aórtico. El tratamiento con estos fármacos ha demostrado en numerosos estudios un descenso del diámetro de la aorta (9, 11, 12). En la revisión sistemática y metaanálisis de *Yi-No Kang et al.* (9), se establece que el efecto de los ARA-II en estos pacientes es no inferior que el de los  $\beta$ -bloqueantes. Además, dadas las implicaciones en la cascada de activación de TGF- $\beta$ , el tratamiento con ARA-II como el losartán podría atenuar las manifestaciones clínicas de este síndrome (11). EL tratamiento recomendado para los pacientes que presenten síndrome de Loeys-Dietz o síndrome de Ehlers-Danlos y asocien dilatación de la aorta es en base a  $\beta$ -bloqueantes y ARA-II.

Ana Calabuig Adobes. Alteraciones de la aorta en conectivopatías (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers Danlos y síndrome de Loeys Dietz).

En nuestro estudio podemos observar como de los 16 pacientes que presentan dilatación de aorta todos reciben tratamiento farmacológico. Además, de los 8 que no presentan dilatación aórtica, 3 reciben fármacos.

Cuando observamos el primer tratamiento instaurado en los pacientes con síndrome de Marfan, observamos que 12 recibieron un ARA-II, 3 un  $\beta$ -bloqueante y 1 terapia combinada con ARA-II y  $\beta$ -bloqueante. Sin embargo, cuando observamos el último tratamiento recibido, en 2 de los pacientes que recibían tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes se sustituyó por ARA-II.

En el paciente con dilatación aórtica y síndrome de Ehlers-Danlos se pautó tratamiento con ARA-II. En los pacientes con síndrome de Loeys-Dietz inicialmente se pautó tratamiento con ARA-II, pero en uno de los casos, debido al aumento de la velocidad de dilatación de la aorta se sustituyó por terapia combinada con ARA-II y  $\beta$ -bloqueante.

Se observó que existía una correlación positiva entre la edad de los pacientes y la necesidad de tratamiento farmacológico con una asociación estadísticamente significativa.

## **8.LIMITACIONES Y FORTALEZAS**

### **8.1. LIMITACIONES**

El tamaño muestral es una de las principales limitaciones de este estudio, que invalida determinados análisis, limitando el presente estudio a puramente descriptivo. Algunas de las variables a estudio, como las mutaciones genéticas, presentaban casos aislados o con una  $n < 5$ , lo que dificulta la correcta representación de las mismas.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, no ha sido posible obtener todas las mediciones de la aorta de cada una de las consultas, ya que en muchos casos alguna de las variables, o no aparecía descrita o se describía su normalidad o dilatación, pero no se reflejaba la medición exacta.

Por otra parte la variabilidad interobservador e intraobservador no ha podido tenerse en cuenta en el estudio al tratarse de un estudio retrospectivo de revisión de historias y mediciones por diferentes profesionales.

De la misma forma, la frecuencia con la que presentan características fenotípicas propias de estos síndromes podría estar infraestimada, ya que en algunos casos no quedaban reflejadas en la historia clínica electrónica.

## **8.2.FORTALEZAS**

El estudio ha permitido agrupar a los pacientes con aortopatías de la consulta de Cardiología Pediátrica del hospital terciario a estudio, que presentaban estos síndromes y comparar las características presentadas con las descritas en la bibliografía.

Asimismo la correlación genotipo-fenotipo según el tipo de mutación permite al clínico dar un punto de vista interesante y ampliar el conocimiento de cara a tener en cuenta implicaciones pronósticas y complicaciones en su seguimiento según el tipo de mutación presente.

## **9. CONCLUSIONES Y COMENTARIOS FINALES**

Dadas las similitudes clínicas que presentan estos pacientes, el estudio genético supone una gran herramienta para establecer un adecuado diagnóstico y poder ofrecer a estos pacientes un adecuado seguimiento y tratamiento acorde a su patología.

Los pacientes con síndrome de Loeys-Dietz presentan mayor grado de dilatación aórtica a edades más tempranas. La mayor parte de los pacientes con síndrome de Marfan desarrollan dilatación de la aorta, siendo esta mayor cuanto mayor sea la edad del paciente. Existe gran variabilidad de la afectación de la aorta en los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos según la mutación que presentan.

Los pacientes con mutaciones haploinsuficientes presentaban mayor dilatación a nivel del anillo aórtico y de la unión sinotubular que los pacientes con mutaciones dominantes negativas.

Los pacientes con mutaciones haploinsuficientes y DN Cis presentan percentiles de altura superiores a los presentados por los pacientes con mutaciones DN no-Cis.

Todos los pacientes que presentan dilatación aórtica recibieron tratamiento farmacológico. Existe relación entre la edad de los pacientes y la necesidad de tratamiento farmacológico. En los pacientes con síndrome de Marfan, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento farmacológico presentó una mediana de 2 años.

Se observó relación entre la altura de los pacientes con el diámetro de la aorta por ecocardiografía.

## 10.BIBLIOGRAFÍA

1. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2017 Nov;6(6):582–94.
2. Cabrera Bueno F, Gallego García De Vinuesa P, Evangelista Masip A. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan. *Cardiocore*. 2011; 46 (3): 85–8.
3. Stengl R, Ágg B, Pólos M, Mátyás G, Szabó G, Merkely B, et al. Potential predictors of severe cardiovascular involvement in Marfan syndrome: the emphasized role of genotype–phenotype correlations in improving risk stratification—a literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021 May 31;16(1).
4. Franken R, Teixido-Tura G, Brion M, Forteza A, Rodriguez-Palomares J, Gutierrez L, Garcia Dorado D, Pals G, Mulder BJ, Evangelista A. Relationship between fibrillin-1 genotype and severity of cardiovascular involvement in Marfan syndrome. *Heart*. 2017 Nov;103(22):1795-1799.
5. Takeda N, Inuzuka R, Maemura S, Morita H, Nawata K, Fujita D, et al. Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circulation Genomic and Precision Medicine*. 2018 Jun;11(6):e002058.
6. Kiotsekoglou A, Moggridge JC, Child AH, Rask P. El papel de la ecocardiografía avanzada y la resonancia magnética cardiovascular en la evaluación de la función miocárdica en el síndrome de Marfan: una actualización. *Ecocardiografía*. 2017; 34 (5): 760–7.
7. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. La nosología de Gante revisada para el síndrome de Marfan. *J Med Genet*. 2010; 47 (7): 476–85.
8. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life Expectancy and Causes of Death in the Marfan Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1972 Apr 13;286(15):804–8.
9. Koo H-K, Lawrence KAK, Musini VM. Beta-blockers for preventing aortic dissection in Marfan syndrome. *Cochrane Libr*. 2017;11:CD011103.).

10. Hoskoppal A, Menon S, Trachtenberg F, Burns KM, De Backer J, Gelb BD, et al. Predictores de dilatación rápida de la raíz aórtica y derivación para cirugía aórtica en el síndrome de Marfan. *Pediatr Cardiol.* 2018; 39 (7): 1453–61.
11. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, deWaard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Spijkerboer AM, Marquering HA, Zwinderman AH, Mulder BJ, et al.. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2013;34:3491–500.
12. Pees C, Laccone F, Hagl M, Debrauwer V, Moser E, Michel-Behnke I. Usefulness of losartan on the size of the ascending aorta in an unselected cohort of children, adolescents, and young adults with Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 2013;112:1477–83.
13. Kang Y-N, Chi S-C, Wu M-H, Chiu H-H. The effects of losartan versus beta-blockers on cardiovascular protection in marfan syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2020 Jan;119(1):182–90.
14. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 Antagonist, Prevents Aortic Aneurysm in a Mouse Model of Marfan Syndrome. *Science.* 2006 Apr 7;312(5770):117-21.
15. Pyeritz RE. Etiology and pathogenesis of the Marfan syndrome: current understanding. *Annals of Cardiothoracic Surgery.* 2017 Nov;6(6):595-598.
16. Javier Delmo EM, Javier MFDM, Hetzer R. Consecutive surgical sequelae in children and adolescents with Marfan syndrome after primary cardiovascular surgical interventions. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57(1):54–62.
17. Guala A, Teixidó-Tura G, Rodríguez-Palomares J, Ruiz-Muñoz A, Dux-Santoy L, Villalva N, et al. Proximal aorta longitudinal strain predicts aortic root dilation rate and aortic events in Marfan syndrome. *Eur Heart J.* 2019;40(25):2047–55.
18. Kalra VB, Gilbert JW, Malhotra A. Loeys-Dietz syndrome: cardiovascular, neuroradiological and musculoskeletal imaging findings. *Pediatr Radiol.* 2011;41(12):1495–504; quiz 1616.
19. Takeda N, Yagi H, Hara H, Fujiwara T, Fujita D, Nawata K, et al. Pathophysiology and management of cardiovascular manifestations in marfan and Loeys-Dietz syndromes. *Int Heart J.* 2016;57(3):271–7.
20. Madera Anaya MV, Moneriz Pretell CE, Suárez Causado A. Implicaciones moleculares del Factor de crecimiento Transformante Beta (TGF- $\beta$ ) en el desarrollo de las fisuras labiopalatinas. *Av Odontoestomatol.* 2016;32(5):251–8.

21. J. 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(8):576–87.
22. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*. 2006;355(8):788–98.
23. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. *Circulation*. 2010 Apr 6;121(13).
24. Demmler JC, Atkinson MD, Reinhold EJ, et al. Prevalencia diagnosticada del síndrome de Ehlers-Danlos y el trastorno del espectro de hipermovilidad en Gales, Reino Unido: un estudio de cohorte electrónico nacional y una comparación de casos y controles. *BMJ Open* 2019; 9: e031365.
25. De Paepe A, Malfait F. El síndrome de Ehlers-Danlos, un trastorno con muchas caras. *Clin Genet* 2012; 82: 1.
26. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2017 Mar;175(1):8–26.
27. Lobete Prieto C, Llano Rivas I, Fernández Toral J, Madero Barrajon P. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo I: importancia del diagnóstico genético. *Anales de Pediatría*. 2010 Feb;72(2):157–9.
28. Byers PH. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editores. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1999.
29. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2017 Mar;175(1):8–26.
30. Chu LC, Johnson PT, Dietz HC, Fishman EK. Evaluación angiográfica por TC de la enfermedad vascular genética: papel en la detección, estadificación y tratamiento de afecciones patológicas vasculares complejas. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: 1120.

31. Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Efecto del celiprolol en la prevención de eventos cardiovasculares en el síndrome de Ehlers-Danlos vascular: un ensayo prospectivo, aleatorizado, abierto y con criterios de valoración ciegos. *Lancet* 2010; 376: 1476.
32. Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM y col. Una forma recesiva del síndrome de Ehlers-Danlos causado por la deficiencia de tenascina-X. *N Engl J Med* 2001; 345: 1167.
33. Becerra-Muñoz VM, Gómez-Doblas JJ, Porrás-Martín C, Such-Martínez M, Crespo-Leiro MG, Barriales-Villa R, et al. The importance of genotype-phenotype correlation in the clinical management of Marfan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018 Jan 22;13(1):16.
34. Carrascosa A, Ferrández A, Audí L, Sánchez E. Pubertal Growth and Adult Height According to Age at Pubertal Growth Spurt Onset: Data from a Spanish Study Including 540 Subjects (281 Boys and 259 Girls). *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease*. 2011 Oct 25;1525–44.
35. Flynn JT, Tullus K. Severe hypertension in children and adolescents: pathophysiology and treatment. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(6):1101-12.
36. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisolky, DH. Geometric Method for measuring Body Surface Area. A heighth-weigth formula validated in infants, children and adultd. *J. Pediatr* 1978; 93:62-66.
37. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos: Actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39.
38. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
39. Wozniak-Mielczarek L, Sabiniewicz R, Nowak R, Gilis-Malinowska N, Osowicka M, Mielczarek M. New Screening Tool for Aortic Root Dilation in Children with Marfan Syndrome and Marfan-Like Disorders. *Pediatric Cardiology*. 2020 Jan; 31.

40. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2010 Mar 30;7(5):256–65.
41. Pettersen MD, Du Ph W, Skeens ME, Humes RA. Regression Equations for Calculation of Z Scores of Cardiac Structures in a Large Cohort of Healthy Infants, Children, and Adolescents: An Echocardiographic Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008 Aug;21(8):922-34.
42. Cantinott M, Giordano R, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, et al. Nomograms for two-dimensional echocardiography derived valvular and arterial dimensions in Caucasian children. *Journal of Cardiology*. 2017 Jan;69(1):208-215.

## 11.ANEXOS

### ANEXO I. SCORE DE HALLAZGOS SISTÉMICOS.

HALLAZGOS SISTÉMICOS	PUNTUACIÓN
<b>Signo de la muñeca y el pulgar</b>	3
<b>Signo de la muñeca o el pulgar</b>	1
<b>Pectus carinatum</b>	2
<b>Pectus excavatum o asimetría pectoral</b>	1
<b>Deformidad retropié</b>	2
<b>Pie plano</b>	1
<b>Neumotórax</b>	2
<b>Ectasia dural</b>	2
<b>Protrusión acetabular</b>	2
<b>Reducción del segmento superior/inferior, ratio brazo/estatura incrementada y escoliosis no severa</b>	1
<b>Escoliosis &gt;20° o cifosis toracolumbar</b>	1
<b>Extensión reducida del codo</b>	1
<b>Hallazgos faciales (3/5): (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral baja, hipoplasia malar, retrognatia)</b>	1
<b>Estría cutánea</b>	1
<b>Miopía &gt;3 dioptrías</b>	1
<b>Prolapso mitral</b>	1
<b>Un score ≥7 indica afectación sistémica.</b>	

**ANEXO II. SD. DE EHLERS- DANLOS. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL 2017 (26).**

Tipo	Clínica	Tipo de herencia	Alteración bioquímica	Gen y loci
<b>Clásico</b>	-Hiperextensibilidad cutánea -Cicatrices atróficas y amplias -Hiperlaxitud articular	AD	Colágeno tipo I y V	COL5A1 (9q34) COL5A2 (2q14)
<b>Clásico tipo II</b>	-Hiperlaxitud articular generalizada con luxaciones y dolor crónico -Piel hiperextensible y suave	AR	Tenascina XB	TNXB(6p21)
<b>Cardiaco-Vascular</b>	-Afectación de las valvas -Hiperextensibilidad cutánea -Hiperlaxitud articular	AR	Colágeno tipo I	COL1A2 (7q21)
<b>Vascular</b>	-Fragilidad y/o roturas arteriales, intestinales o uterinas -Equimosis extensas -Piel transparente y fina	AD	Colágeno tipo I y III	COL3A1 (2q31)
<b>Hipermóvil</b>	- Hiperlaxitud articular -Hiperextensibilidad cutánea -Hernias recurrentes, prolapso de órganos -Luxaciones articulares	AD	Desconocido	Desconocido
<b>Cifoescoliótico</b>	-Escoliosis progresiva e hipotonía neonatal	AR	Lisilhidroxilasa 1	PLOD1(1p36)

	-Hiperlaxitud articular -Fragilidad esclerótica y rotura del globo ocular			
<b>Artrocalasia</b>	-Severa hiperlaxitud articular con luxaciones recurrentes -Luxación congénita bilateral de caderas	AD	Colágeno tipo I	COL1A1 (17q21) COL1A2 (7q21)
<b>Dermatosparaxis</b>	-Fragilidad severa de la piel -Piel excesiva y redundante	AR	Peptidasa de procolágeno Lisiloxidasa	ADAMTS2 (5q23)
<b>Síndrome de la córnea frágil</b>	-Córnea fina, queratocono, escleróticas azules	AR	ZNF469 PRDM5	ZNF469 PRDM5
<b>Espondilodisplásico</b>	-Hipotonía, arqueo de extremidades, osteopenia	AR	4GalT7 4GalT6 ZIP13	BAGALT7 B3GALT6 SLC39A13
<b>Músculocontractural</b>	-Contracturas congénitas - Hiperextensibilidad cutánea -Hiperlaxitud articular	AR	D4ST1 DSE	CHST14 DSE
<b>Miopático</b>	-Hipotonia -Contracturas -Piel pastosa y cicatrices atróficas	AD/ AR	Colágeno tipo XII	COL12A1
<b>Periodontal</b>	-Periodontitis severa y precoz -Encía suelta -Placas pretibiales - Hiperextensibilidad cutánea -Hiperlaxitud articular	AD	C1r C1s	C1R C1S