

Avances en el diagnóstico y manejo terapéutico de la patología genética de la aorta

Progress in the Diagnosis and Therapeutic Management of Genetic Aortic Disease

ARTURO EVANGELISTA, GISELA TEIXIDÓ-TURÀ, CHIARA GRANATO

*Este no es el final, no es ni siquiera el principio del final.
Puede ser, más bien, el final del principio.*

WINSTON CHURCHILL

La patología genética de la aorta tiene como expresión más frecuente la dilatación o el aneurisma de la aorta torácica (AAT). La prevalencia del AAT en la población se ha estimado en 10,4 por 100.000 personas/año. (1) En más del 20% de los AAT se observan antecedentes familiares de patología aórtica, lo que pone en evidencia una importante contribución genética. (2) Más de 30 genes han sido relacionados con el desarrollo de AAT. (3) La patología aórtica genética puede expresarse de forma sindrómica o aislada.

ENFERMEDADES GENÉTICAS SINDRÓMICAS

Las enfermedades genéticas de la aorta a menudo se identifican en el contexto de un síndrome, con signos y síntomas extracardiovasculares.

Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan (SM) es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo causada por mutaciones en el gen *FBN1*. Este gen codifica la proteína fibrilina 1 y está localizado en el cromosoma 15 (15q21.1). Se han descrito más de 2000 mutaciones diferentes de *FBN1*. (4)

El SM tiene una herencia autosómica dominante, alta penetrancia y una gran variabilidad intra- e interfamiliar, con una prevalencia estimada de 1 caso cada 3000-5000 individuos. Aproximadamente un 75% de los casos heredan la mutación de un progenitor y el 25% restante corresponde a mutaciones *de novo*.

A pesar de los importantes avances en la comprensión de las bases moleculares y genéticas del SM (5), su diagnóstico sigue basándose, principalmente, en las características clínicas, que han sido codificadas en la nueva nosología de Gante. (6) En ella, la coexistencia de luxación de cristalino y dilatación o disección de la raíz aórtica basta para confirmar el diagnóstico clínico

de SM (Tabla 1). Los antecedentes familiares de SM o la presencia de mutación en *FBN1* (conocida por estar asociada a la afectación aórtica) también contribuyen al diagnóstico. El resto de las manifestaciones cardinales del SM se han reunido en una puntuación sistémica (Tabla 2); cuando esta puntuación es ≥ 7 , también contribuyen al diagnóstico.

La afectación aórtica en el SM es el principal marcador de la supervivencia de estos enfermos. (7, 8) La dilatación aórtica constituye uno de los criterios principales para el diagnóstico (6) y debe establecerse usando valores de referencia poblacionales, que, según edad, género y superficie corporal, permiten calcular el Z-score (número de desviaciones estándar por encima de la media predicha). Se considera dilatación aórtica una raíz aórtica con un Z-score ≥ 2 (≥ 3 en menores de 20 años).

Una vez diagnosticado el SM, es fundamental establecer el tratamiento médico, efectuar el seguimiento y valorar la indicación de tratamiento quirúrgico. En algunos estudios recientes se han propuesto predictores genéticos, como las mutaciones con haploinsuficiencia, que tienen peor pronóstico que las doble negativas. (9) Igualmente, mediante resonancia magnética se evidencia que la distensibilidad está alterada en pacientes con SM que aún no han dilatado la aorta. (10)

Los betabloqueantes son los fármacos incluidos en el tratamiento convencional establecido, a pesar de que esta elección se sustenta en un solo ensayo clínico aleatorizado y no ciego realizado en 70 pacientes. (11) Un metaanálisis concluyó que tal elección era cuestionable y que se precisan nuevos ensayos clínicos para establecer su beneficio real. (12) En el año 2003 se demostró que la deficiencia de fibrilina 1 llevaba a una activación excesiva de la señalización de la vía del TGF β debido a la disminución en el secuestro de este en la matriz extracelular. (13)

En el modelo murino de SM, el losartán fue superior al atenolol en la prevención de la dilatación aórtica (14) y estos datos se confirmaron en un estudio retrospectivo con solo 18 niños. (15) Dichos resultados motivaron el inicio de varios ensayos clínicos en dife-

Ausencia de antecedentes familiares de SM	Dilatación* o disección de la raíz aórtica Y subluxación de cristalino. Dilatación* o disección de la raíz aórtica Y mutación en FBN1. Dilatación* o disección de la raíz aórtica Y puntuación sistémica ≥ 7 puntos (ver parte inferior de la tabla). Subluxación de cristalino Y mutación en FBN1 que se ha asociado previamente a afectación aórtica.
Con antecedentes familiares de SM	Dilatación# o disección de la raíz aórtica Subluxación de cristalino. Puntuación sistémica ≥ 7 puntos.

*Z-score de la raíz aórtica ≥ 2

Z-score de la raíz aórtica ≥ 2 en individuos >20 años o ≥ 3 en pacientes < 20 años

SM: síndrome de Marfan; FBN1: gen de la fibrilina 1

Calculadora de Z-score en <http://www.marfan.org/dx/zscore>

Tabla 1. Criterios de Gante revisados para el diagnóstico del síndrome de Marfan y puntuación sistémica

Sistema	Manifestación	Puntuación
Musculoesquelético	Pectus carinatum	2 puntos
	Pectus excavatum o asimetría torácica	1 punto
	Escoliosis o espondilolistesis	1 punto
	Reducción de la relación del segmento superior vs. inferior	Si están presentes ambos sin escoliosis grave: 1 punto
	Relación envergadura-talla aumentada ($> 1,05$)	
	Aracnodactilia: signos de la muñeca y del pulgar	Ambos signos = 3 puntos Uno de ellos = 1 punto
	Deformidad retropié	2 puntos
	Pie plano	1 punto
	Protrusión acetabular	2 puntos
	Extensión reducida de los codos ($<170^\circ$)	1 punto
	Apariencia facial: dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisuras palpebrales descendentes	En presencia de 3 = 1 punto
Ocular	Miopía	> 3 dioptrías = 1 punto
Cardiovascular	Prolapso mitral con o sin insuficiencia mitral	1 punto
Pulmonar	Neumotórax	2 puntos
Piel	Estrías	1 punto
Dura	Ectasia dural lumbosacra por TC o RM	2 puntos

Tabla 2. Puntuación sistémica en el síndrome de Marfan

rentes poblaciones Marfan (niños y adultos, con o sin dilatación aórtica). Cuatro de estos estudios ya han sido publicados:

- 1) El primer ensayo clínico con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) en el SM (COMPARE Trial) fue publicado en 2013. (16) Ese estudio incluyó 233 pacientes adultos. El 70,1% del grupo control y el 75% del grupo losartán tomaban también betabloqueantes. La dilatación de la raíz aórtica fue significativamente menor en el grupo losartán que en el grupo control: $0,77 \pm 1,36$ vs. $1,35 \pm 1,55$ mm/3 años.
- 2) En el Pediatric Heart Network Clinical Trial (17) se comparó el tratamiento atenolol vs. losartán en 608 pacientes con edades entre 6 meses y 25 años,

con Z-score > 3 . Los resultados no mostraron diferencias entre atenolol y losartán.

- 3) El estudio Marfan Sartan (18) fue un ensayo clínico aleatorizado y controlado, que comparó placebo con losartán. Se incluyeron un total de 303 pacientes (86% de ellos ya recibían betabloqueantes) y se evaluó el resultado con ecocardiografía a los 3 años; no se hallaron diferencias significativas entre los grupos.
- 4) El ensayo clínico LOAT (19) incluyó 140 pacientes y tampoco encontró diferencias entre los grupos tratados con losartán o con atenolol en el crecimiento de la raíz aórtica, valorado por RM, ni tampoco en eventos clínicos en los 3 años de tratamiento. Estos resultados fueron confirmados después en ensayos con más de 6 años de tratamiento. (20)

No obstante, recientemente se han presentado los resultados del ensayo clínico AIMS, (21) en el que se trataron 104 pacientes con irbersartán y 88 con placebo; en ese estudio se observó una menor dilatación de la raíz aórtica en el grupo tratado con irbersartán (1,5 vs. 2,1 mm/3 años, $p = 0,03$). Por lo tanto, se deben valorar más estudios o los resultados deberían agruparse a fin de poder establecer el beneficio de los ARA-II respecto de los betabloqueantes.

Síndrome de Loey-Dietz

El síndrome de Loey-Dietz es una enfermedad del tejido conectivo con herencia autosómica dominante relacionada con mutaciones en los receptores 1 y 2 del factor de crecimiento transformante beta (TGFB1 y TGFB2). Este síndrome se caracteriza por la presencia de aneurismas y disecciones aórticas y arteriales, así como hipertelorismo y úvula bífida. (22)

Las series iniciales mostraron un perfil evolutivo muy agresivo, con disecciones aórticas que se producían en presencia de diámetros aórticos menores que los de los pacientes con SM (23), lo que llevó a la recomendación de realizar cirugía con diámetros menores (24). No obstante, en series posteriores no se verificó alta agresividad. (25, 26)

Los aneurismas de aorta son muy frecuentes (98%) y aparecen a edades tempranas. Además, hasta el 53% de los pacientes desarrollan aneurismas en otras localizaciones. En general, los pacientes con manifestaciones craneofaciales más graves presentan una enfermedad arterial más grave. Recientemente se ha descrito la mutación del *TGFB3* (27), que incluye muchos hallazgos característicos relacionados con las mutaciones del *TGFB1* y *TGFB2*, como son la úvula bífida y la hendidura palatina, pero también aspectos característicos del SM, como alteraciones torácicas, mayor altura, hiperlaxitud articular y aracnodactilia. No obstante, no se ha reportado la ectopia lentis o luxación del cristalino.

La tortuosidad arterial exagerada es muy característica del síndrome de Loey-Dietz (Tabla 3). Algunos pacientes a los que se les diagnosticó síndrome de Marfan y son negativos para mutaciones en *FBN1* tienen mutaciones en *TGFB1* o *TGFB2* presentan una puntuación sistémica de SM elevada (≥ 7).

En el trabajo de Jondeau et al. (28), la supervivencia libre de eventos fue significativamente menor en hombres que en mujeres en el grupo con mutación en *TGFB1*, mientras que no hubo diferencias entre hombres y mujeres en el grupo con mutación en *TGFB2*. En pacientes con mutaciones en *TGFB2*, hubo una tendencia a presentar un menor diámetro aórtico antes de la disección tipo A, lo cual sugiere una mayor agresividad del fenotipo aórtico con *TGFB2*.

Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular o tipo IV

Se produce por una mutación en el gen que codifica el colágeno tipo 3 (*COL3A1*) y se transmite de forma

autosómica dominante. Se caracteriza por una fragilidad vascular y visceral extrema, que puede conducir a roturas vasculares y viscerales espontáneas o ante mínimos traumatismos. (29) Otras manifestaciones de la enfermedad, como la hiperlaxitud cutánea y articular, son menos marcadas que en los otros subtipos de Ehlers-Danlos. La mayor parte de las muertes se producen por roturas vasculares.

Síndrome de osteoartritis

Este síndrome fue descrito como un síndrome causado por el gen *SMAD-3*, que codifica una proteína importante en la señalización del TGF beta (30) y afecta a un 2% de los AAT familiares. Incluye osteoartritis u osteocondritis, aneurismas aórticos y tortuosidades de los vasos. (31) En el aspecto craneofacial, de piel y de esqueleto, puede tener superposiciones con el SM y el síndrome de Loey-Dietz.

ENFERMEDADES GENÉTICAS AÓRTICAS NO SINDRÓMICAS

La mayoría de los AAT y disecciones aórticas familiares se producen en pacientes que no pueden encuadrarse en ninguno de los síndromes ya descritos. (32) Los estudios de agregación familiar sugieren que el 20% de los pacientes con AAT o disecciones presentan un familiar de primer grado con dicho antecedente (2) (Tabla 4). En algunas series se ha reportado un riesgo relativo de sufrir AAT en los familiares de primer grado, comparados con sujetos control, de 2,8% en los padres y hermanas y del 11% en hermanos. (33)

En general, en estos pacientes las complicaciones tienden a producirse a edades más tempranas (mediana de edad: 57 años) en comparación con los pacientes con aneurismas esporádicos (mediana de edad: 64 años), aunque no alcanzan la precocidad de los AAT sindrómicos. La dilatación de la aorta puede afectar la porción tubular de la aorta ascendente o los senos de Valsalva. Tanto la edad de aparición de la clínica como la velocidad de progresión de las lesiones son muy variables, incluso dentro de los componentes de una misma familia. (34)

Las mutaciones más frecuentemente descritas se vinculan con 4 genes: el de las cadenas pesadas de la miosina 11 (*MYH11*), el de la actina de la musculatura lisa (*ACTA 2*), el de *TGFB1* y el *TGFB 2*. El gen de la *MYH11* codifica las cadenas pesadas de la miosina, que están asociadas con la contracción de la musculatura lisa vascular (Tabla 5). Las mutaciones de la *MYH11* se han asociado con AAT en pacientes con ductus arterioso persistente. (36) El gen *ACTA 2* codifica la isoforma de la proteína α -actina que se encuentra en las células de la musculatura lisa vascular y afecta la contracción celular. Su penetrancia es del 50%. Se ha asociado esta mutación a la presencia de *livedo reticularis*, *iris flocculi* y enfermedad de Moya-Moya. (37-39)

Tabla 3. Diagnóstico diferencial del síndrome de Marfan (SM) en relación con otras enfermedades genéticas de la aorta

Diagnóstico diferencial	Genes	Superposición con el SM	Características diferenciales
Sdr. de Loey-Dietz	<i>TGFBR1/2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Aneurisma aórtico • Alteraciones musculoesqueléticas • Ectasia dural • Estrías cutáneas 	<ul style="list-style-type: none"> • Úvula bífida (28%), paladar hendido, hipertelorismo, craneosinostosis, inestabilidad cervical. • Piel fina, hematomas fáciles, cicatrices atróficas. • Aneurismas arteriales difusos y tortuosidad arterial • Ausencia de luxación de cristalino
Sdr. de ectopia lentis	<i>FBN1, LTBP2, ADAMTSL4</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Luxación de cristalino • Alteraciones musculoesqueléticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de dilatación aórtica
Sdr. de Shprintzen-Goldberg	<i>SKI, FBN1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Prolapso mitral • Alteraciones musculoesqueléticas • Miopía 	<ul style="list-style-type: none"> • Craneosinostosis • Retraso menta • Hipertelorismo • Anomalías cervicales (C1-C2) • Dilatación aórtica no común
Aracnodactilia contractural congénita (Sdr. de Beals)	<i>FBN2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Prolapso mitral • Dilatación aórtica • Alteraciones musculoesqueléticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Contracturas articulares múltiples en flexión (rodillas, codo y dedos) • Pabellón auricular arrugado en su parte superior • Sin afectación ocular
Sdr. de Stickler	<i>COL2A1, COL9A1/2, COL11A1/2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Miopía, desprendimiento de retina • Laxitud articular • Escoliosis • Prolapso mitral 	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de la audición • Signos tempranos de artrosis • Dificultades de aprendizaje • Paladar hendido • Degeneración cororetiniana y vítrea
Sdr. de Ehlers-Danlos vascular	<i>COL3A1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Prolapso mitral • Alteraciones musculoesqueléticas • Dilatación/disección aórtica 	<ul style="list-style-type: none"> • Aneurismas/fragilidad de arterias medianas • Piel fina, hematomas fáciles, cicatrices distróficas • Apariencia facial característica
Homocistinuria	<i>CBS</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Prolapso mitral • Luxación de cristalino, miopía • Alteraciones musculoesqueléticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombosis arteriales y venosas • Retraso mental • Epilepsia
Sdr. MASS	<i>FBN1</i> (no frecuente)	<ul style="list-style-type: none"> • Prolapso mitral • Raíz aórtica en el límite superior • Estrías cutáneas • Alteraciones musculoesqueléticas (puntuación sistémica ≥ 5) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin progresión de la dilatación aórtica • Ausencia de luxación de cristalino

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

En las enfermedades aórticas sindrómicas se aconseja la realización del estudio genético en el caso índice y de un cribado familiar para detectar casos en riesgo. De esta manera se puede evitar el seguimiento de los no portadores e iniciar un seguimiento

estrecho de los pacientes portadores de la mutación patogénica. (40)

Las pruebas genéticas actuales se realizan mediante la tecnología NGS, que se basa en paneles de genes que permiten focalizar la búsqueda en un conjunto de genes asociados a la patología en estudio (41), o bien puede hacerse el estudio del exoma completo (*whole exome*

Tabla 4. Aneurismas de la aorta torácica hereditarios

Gen (proteína)	Síndrome o patología
Genes que codifican por proteínas de la matriz extracelular	
<i>FBN1</i> (fibrilina 1)	Síndrome de Marfan
<i>COL3A1</i> (procolágeno tipo 3)	Síndrome de Ehlers-Danlos vascular
TGF-β genes de la vía de señalización	
<i>TGFβR1</i> (TGF-β receptor-1)	SLD o AAT F
<i>TGFβR2</i> (TGF-β receptor-2)	SLD o AATF
<i>SMAD3</i> (SMAD3)	Síndrome osteoartritis-aneurisma o SLD 3
<i>TGFβ2</i> (TGF-β2)	AATF o LDS 4
Genes del citoesqueleto. Contracción del músculo liso vascular	
<i>ACTA2</i> (alfa-actina)	AATF
<i>MYH11</i> (cadena pesada de miosina-11)	AATF
<i>MLK</i> (cadena ligera de la miosina quinasa)	AATF
<i>PRKG1</i> (proteína quinasa cGMP-dependiente)	AATF

AATF: aneurismas de la aorta torácica y disecciones familiares; SLD: síndrome de Loews-Dietz; TGF: factor de crecimiento transformante

Tabla 5. Aneurismas familiares de la aorta torácica no sindrómicos

Gen responsable	%	Aneurisma aorta torácica	Disección aórtica
<i>TGFBR2</i> Gen que codifica el receptor del factor de crecimiento beta 2. Mutación en la arginina 460 en el locus 3p24-25	5	AAT mismo gen mutado en el síndrome de Loews-Dietz	Riesgo de disección aórtica con diámetro < 5 cm Recomendamos similares a las del síndrome de Loews-Dietz
<i>MYH11</i> Cadena pesada de la beta miosina 11 específica de células de músculo liso. Localizado en el cromosoma 16p	1	AAT ductus arterioso persistente	Riesgo de disección con diámetro
<i>ACTA2</i> Gen que codifica la región alfa2 de la actina del músculo liso. Localizado en el cromosoma 16p	15	AAT	Riesgo de disección aórtica aguda tipo A con diámetro < 5 cm y a edades tempranas de la vida Riesgo de disección aórtica tipo B a edades menores de 21 años
<i>TGFBR1</i> Gen que codifica el receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 Locus 9q33-34		AAT mismo gen mutado en el síndrome de Loews-Dietz y en el síndrome de Furlong	

sequencing o *whole-genome sequencing*). A pesar de sus ventajas, el NGS a menudo identifica múltiples variantes de significado incierto y difícil interpretación clínica, lo que implica un reto importante.

Debido al alto rendimiento del análisis del gen *FBN1* cuando el diagnóstico clínico sindrómico es claro (sensibilidad del 76 al 93%), la mejor estrategia es iniciar el análisis por *FBN1* cuando la sospecha es de síndrome de Marfan (inicialmente secuenciación y luego búsqueda de deleciones-duplicaciones). No obstante, el uso de NGS en forma de paneles puede ser útil

debido al solapamiento fenotípico entre diferentes síndromes y la ausencia de características discriminantes en algunos casos. En estos se buscan múltiples genes en un mismo análisis. En la actualidad existen diversos paneles que incluyen un número variable de genes (de 11 a 31), incluyendo *FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *TGFBR3*, *ACTA2*, *MYH11*, *FBN2*, *SMAD3*, *TGFBR2*, *COL3A1*, *NOTCH1*, *SKI* y *ELN*. (41) A pesar de ello, el rendimiento real de estos paneles en el contexto clínico aún no está definido. Hasta la fecha, solo el 20% de los AAT familiares se explican por las mutaciones en

estos genes. Las pruebas genéticas están indicadas en pacientes con dilatación, aneurismas o disecciones de la aorta torácica, cuando no tienen factores de riesgo cardiovascular o válvula aórtica bicúspide, especialmente si son jóvenes o tienen antecedentes familiares. Está indicada la prueba genética en los padres, los hermanos y, posiblemente, los hijos de un paciente que porta una mutación, también en las pruebas prenatales. Un metaanálisis reciente evidenció que en el *screening* de los familiares de primer y segundo orden de sujetos con AAT familiar o esporádica, un 25% de los diagnósticos genéticos eran positivos. (42)

SEGUIMIENTO

Cuando está afectada únicamente la raíz aórtica, el seguimiento anual con ecocardiografía es suficiente, pero deberá evaluarse el resto de la aorta por RM o TC, o ambas, cada 2-3 años. Se aconseja realizar un estudio completo (TC o RM) en el momento del diagnóstico, para confirmar las medidas obtenidas por ecocardiografía transtorácica. (43) Idealmente, la diferencia observada entre métodos debería ser inferior a 3 mm. Cuando la dilatación de la aorta está próxima a la indicación de tratamiento quirúrgico (2 mm) o la progresión anual ha sido ≥ 2 mm, deben hacerse controles semestrales y, en caso de duda, se debe repetir una RM o una TC.

La ecocardiografía aporta información sobre la afectación valvular aórtica y la insuficiencia mitral, a menudo secundaria al prolapso mitral. También es importante valorar la función ventricular izquierda, que incluso en ausencia de una valvulopatía puede estar disminuida. El estudio vascular completo debe repetirse de forma periódica al menos cada 3 años, dependiendo de la enfermedad y de la presencia de antecedentes familiares de vasculopatía periférica.

En el seguimiento es importante realizar un estricto control de la hipertensión arterial y evitar el tabaco o el ejercicio isométrico moderadamente intenso, como el fisicoculturismo y la halterofilia, o los deportes competitivos.

El tratamiento médico de los AAT, excluyendo el que se da en el contexto del SM, no ha sido adecuadamente estudiado. A pesar de ello, puede plantearse asumir el efecto beneficioso de los betabloqueantes o de los ARA-II. Algunos estudios retrospectivos han sugerido el papel beneficioso de las estatinas en la reducción de la dilatación y de las complicaciones aórticas. (44)

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El umbral para la indicación quirúrgica en los pacientes con SM es 50 mm a la altura de la raíz o la aorta ascendente, aunque se puede considerar los 45 mm como umbral en presencia de antecedentes familiares de disección precoz, de crecimiento aórtico ≥ 3 mm (con la misma técnica de imagen y repitiendo la medida en el

mismo sitio), de insuficiencia aórtica grave o de deseo gestacional. (45)

Debe considerarse la cirugía profiláctica en individuos con mutaciones en *TGFBR2* y *TGFBR1* confirmadas, con aortas no excesivamente dilatadas (45 mm). (46) Este umbral podría reducirse a 40 mm en las mujeres con mutaciones en *TGFBR2* y características fenotípicas asociadas, como tortuosidad aórtica, hipertelorismo y una superficie corporal pequeña.

La cirugía de conservación valvular, la técnica de remodelación aórtica o de Yacoub y la técnica de reimplantación o técnica de David deberían plantearse siempre que fueran factibles, debido a la menor tasa de tromboembolismos, sangrados y endocarditis. (47) La cirugía de la aorta torácica descendente en el SM se debe indicar ante la presencia de un diámetro máximo ≥ 60 mm; además se puede considerar en casos de diámetros menores, según el contexto clínico. El tratamiento endovascular está contraindicado fuera de las emergencias. No obstante, en los últimos años se han reportado buenos resultados del tratamiento endovascular en cirugía híbrida implantando el extremo proximal de las endoprótesis dentro del tubo de la trompa de elefante en aorta descendente.

CONCLUSIONES

El importante avance en el diagnóstico genético ha facilitado un rápido aumento en el conocimiento de la patología aórtica síndrómica y no síndrómica (47, 48), y ha destacado la marcada heterogeneidad intra- e interfamiliar en la afectación aórtica. Por tal razón se aconseja que las imágenes sobre las que se basa el seguimiento sean tomadas en unidades referenciales, que permitan la mayor exactitud posible en la valoración del tamaño de la aorta. El seguimiento en estas unidades, con un adecuado tratamiento médico, permite una disminución muy significativa de la mortalidad. Además, en estos centros se suelen tener los mejores resultados en el tratamiento quirúrgico.

Hemos avanzado mucho en poco tiempo, pero aún queda mucho por descubrir para poder filiar el componente genético de la mayor parte de los aneurismas de aorta torácica y establecer los predictores de imagen o biomarcadores que mejor definen la agresividad de la enfermedad en cada paciente, de modo que podamos individualizar la indicación profiláctica del tratamiento quirúrgico o aconsejar el estilo de vida que más le conviene a cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ 3rd. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA*. 1998;280:1926-9. <http://doi.org/10.1001/jama.280.19.1926>
2. Albornoz G, Coady MA, Roberts M, Davies RR, Tranquilli M, Rizzo JA, et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections—incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1400-5. <http://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2006.05.001>

3. Brownstein AJ, Kostiuik V, Ziganshin BA, Zafar MA, Kuivaniemi H, Body SC, et al. Genes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: 2018 Update and Clinical Implications. *Aorta* (Stamford). 2018;6:13-20. <http://doi.org/cv53>
4. Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*. 2016;591:279-91. <http://doi.org/f8z93m>
5. Ramachandra CJ, Mehta A, Guo KW, Wong P, Tan JL, Shim W. Molecular pathogenesis of Marfan syndrome. *Int J Cardiol*. 2015;187:585-91. <http://doi.org/f7dc76>
6. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476-85. <http://doi.org/fkv4j7>
7. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchouk NT, Roman MJ, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1995;75:157-160. <http://doi.org/b3f2nw>
8. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, et al. Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. *Circulation*. 2012;125:226-32. <http://doi.org/dgtmhm>
9. Franken R, Teixido-Tura G, Brion M, Forteza A, Rodriguez-Palomares J, Gutierrez L, et al. Relationship between fibrillin-1 genotype and severity of cardiovascular involvement in Marfan syndrome. *Heart*. 2017;103:1795-9. <http://doi.org/gchtxx>
10. Teixido-Tura G, Redheuil A, Rodríguez-Palomares J, Gutiérrez L, Sánchez V, Forteza A. Aortic biomechanics by magnetic resonance: early markers of aortic disease in Marfan syndrome regardless of aortic dilatation? *Int J Cardiol* 2014; 171:56-61. <http://doi.org/f5mmt3>
11. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:1335-41. <http://doi.org/fcrp34>
12. Gersony DR, McLaughlin MA, Jin Z, Gersony WM. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007;114:303-8. <http://doi.org/c6hjrs>
13. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003;33:407-11. <http://doi.org/cwjhmg>
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;312:117-21. <http://doi.org/cbwv49>
15. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz 3rd HC. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:2787-95. <http://doi.org/dzj6vr>
16. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2013;34:3491-500. <http://doi.org/dzj6vr>
17. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Pediatric Heart Network Investigators. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:2061-71. <http://doi.org/f6rgtq>
18. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:2160-6. <http://doi.org/f7pm9x>
19. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixido-Turà G, Sanz P, Gutiérrez L, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2016;37:978-85. <http://doi.org/f8fc4g>
20. Teixido-Tura G, Forteza A, Rodríguez-Palomares J, González Mirelis J, Gutiérrez L, Sánchez V, et al. Losartan Versus Atenolol for Prevention of Aortic Dilation in Patients With Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1613-8. <http://doi.org/gfdww5>
21. Mullen M. A prospective, randomised, placebo-controlled double blind, multi-centre study of the effects of Irbesartan on aortic dilatation in Marfan syndrome Aortic Irbesartan Marfan. Study. ESC Congress 2018. Munich.
22. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37:275-81. <http://doi.org/bvcxrx>
23. 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;355:788-98. <http://doi.org/bjs3r5>
24. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bakris LG, Beckman AJ, Bersin MR, 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;121:e266-e369.
25. Attias D, Stheneur C, Roy C, Collod-Bérout G, Detaint D, Faivre L, et al. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation* 2009;120:2541-9. <http://doi.org/fhhcb5>
26. Teixido-Tura G, Franken R, Galuppo V, Gutiérrez García-Moreno L, Borregan M, Mulder BJ, et al. Heterogeneity of aortic disease severity in patients with Loeys-Dietz syndrome. *Heart*. 2016;102:626-32. <http://doi.org/f8gjp7>
27. Bertoli-Avella, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JMA, de Graaf BM, van de Beek G, et al. TGFBR3 Mutations Cause Aortic Aneurysms. *JACC* 2015;65:1324-36. <http://doi.org/f262dp>
28. Jondeau G, Ropers J, Regalado E, Braverman A, Evangelista A, Teixido G. International Registry of Patients Carrying TGFBR1 or TGFBR2 Mutations: Results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:548-58. <http://doi.org/f9pkqr>
29. Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:40-7. <http://doi.org/cv54>
30. Regalado ES, Guo DC, Villamizar C, Avidan N, Gilchrist D, McGillivray B, et al. Exome sequencing identifies SMAD3 mutations as a cause of familial thoracic aortic aneurysm and dissection within-truncal and other arterial aneurysms. *Circ Res* 2011;109:680-6. <http://doi.org/dbvqz2>
31. van der Linde D, van de Laar IM, Bertoli-Avella AM, Oldenburg RA, Bekkers JA, Mattace-Raso FU, et al. Aggressive cardiovascular phenotype of aneurysms osteoarthritis syndrome caused by pathogenic SMAD3 variants. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:397-403. <http://doi.org/f2m86q>
32. Saratzis A, Bown MJ. The genetic basis for aortic aneurysmal disease. *Heart* 2014;100:916-22. <http://doi.org/f559zp>
33. Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study. *J Vasc Surg* 1997;25:506-11. <http://doi.org/fekfn5>
34. Sherrah AG, Andvik S, van der Linde D, Davies L, Bannon PG, Padang R, et al. Nonsyndromic Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: Outcomes With Marfan Syndrome Versus Bicuspid Aortic Valve Aneurysm. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:618-26. <http://doi.org/f779fp>
35. Evangelista A. Familial Nonsyndromic Thoracic Aortic Aneurysms: Unraveling the Mystery and Defining Long-Term Outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:627-9. <http://doi.org/cv55>
36. Wang L, Guo DC, Cao J, Kamm KE, Regalado E, Li L, Shete S, et al. Mutations in myosin light chain kinase cause familial aortic dissections. *Am J Hum Genet* 2010;87:701-7. <http://doi.org/c3nsts>
37. Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Yu RK, Avidan N, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet* 2007;39:1488-93. <http://doi.org/bt639p>
38. Guo DC, Papke CL, Tran-Fadulu V, Regalado ES, Avidan N, Johnson RJ, et al. Mutations smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and Moyamoya disease, along with thoracic aortic disease. *Am J Hum Genet* 2009;84:617-27. <http://doi.org/bjmnxg>
39. Teixido-Turà G, Valenzuela I, Gutiérrez L, Borregan M, del Campo M, Evangelista A, et al. Nonsyndromic familial aortic disease:

an underdiagnosed entity. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:861-3. <http://doi.org/f2vfsv>

40. Verhagen JM, Kempers M, Cozijnsen L, Bouma BJ, Duijnhouwer AL, Post JG, et al; National Working Group on BAV & TAA. Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. *Int J Cardiol*. 2018;258:243-8. <http://doi.org/gc767b>

41. Campens L, Callewaert B, Muño Mosquera L, Renard M, Symoens S, De Paepe A, et al. Gene panel sequencing in heritable thoracic aortic disorders and related entities - results of comprehensive testing in a cohort of 264 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:9. <http://doi.org/cv56>

42. Mariscalco G, Debiec R, Elefteriades JA, Samani NJ, Murphy GJ. Systematic Review of Studies That Have Evaluated Screening Tests in Relatives of Patients Affected by Nonsyndromic Thoracic Aortic Disease *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009302.

43. Evangelista A. Imaging aortic aneurysmal disease. *Heart* 2014;100:909-15. <http://doi.org/f55mvx>

44. Danyi P, Elefteriades JA, Jovin IS. Medical therapy of thoracic aortic aneurysms. Are we there yet? *Circulation* 2011;124:1469-76.

45. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. Guías ESC ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: *Eur Heart J* 2014;35:2873-926.

46. Zentner D, West M, Ade`s CL. Update on the Diagnosis and Management of Inherited Aortopathies, Including Marfan Syndrome. *Heart, Lung and Circulation* 2017;26:536-44. <http://doi.org/cv57>

47. Pomianowski P, Elefteriades AJ. The genetics and genomics of thoracic aortic disease. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2:271-9.

48. Milewicz MD, Regalado SE. Use of genetics for personalized management of heritable thoracic aortic disease: How do we get there? *J Thorac CardiovascSurg* 2015;149:S3-5. <http://doi.org/f64dpx>