



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EL MANEJO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON AORTOPATÍAS HEREDITARIAS

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas
Tecnologías en Salud

DOCTORANDO: VÍCTOR MANUEL BECERRA MUÑOZ

TUTOR: DR. MANUEL JIMÉNEZ NAVARRO

DIRECTORES: DR. FERNANDO CABRERA BUENO Y

DR. JUAN JOSÉ GÓMEZ DOBLAS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Víctor Manuel Becerra Muñoz

 <https://orcid.org/0000-0001-6454-7644>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.



Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña VÍCTOR MANUEL BECERRA MUÑOZ

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EL MANEJO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON AORTOPATÍAS HEREDITARIAS.

Realizada bajo la tutorización de M. JIMÉNEZ NAVARRO y dirección de F. CABRERA BUENO Y J.J. GÓMEZ DOBLAS (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 8 de JUNIO de 2021

Fdo.: VÍCTOR MANUEL BECERRA MUÑOZ Doctorando/a	Fdo.: MANUEL JIMÉNEZ NAVARRO Tutor/a
Fdo.: FERNANDO CABRERA BUENO Y JUAN JOSÉ GÓMEZ DOBLAS	

D. Manuel F. Jiménez Navarro,

Catedrático en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

CERTIFICA Que D. Víctor Manuel Becerra Muñoz

ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: “IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EL MANEJO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON AORTOPATÍAS HEREDITARIAS”, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombra la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en

Málaga 8 de junio dos mil veintiuno.

Dr. Fernando Cabrera Bueno

Director

Dr. Juan José Gómez Doblaz

Director

Dr. Manuel F. Jiménez Navarro

Tutor/a de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Es mi deseo expresar mi más profundo agradecimiento a aquellos que con vuestro ejemplo y vuestro cariño hacéis mi vida mejor:

A Fernando, director de la Tesis, amigo y ejemplo profesional, auténtico artífice de los grandes resultados de este trabajo. Gracias por confiarme a uno de "tus hijos" para, gracias a él, llegar a ser Doctor.

A Manolo, Tutor de esta Tesis, porque sé que, sin su empuje, insistencia, y su infinita confianza en mí, esta no habría sido finalizada y mi carrera investigadora apenas habría comenzado.

A Juanjo, co-director, incombustible ejemplo de actitud ante la vida y el trabajo.

A Juan Alonso y José María Hernández, por permitirme entrar en su mundo, uno en que la constancia y el trabajo duro permiten salvar y mejorar la calidad de vida de tantas personas a diario.

A Jorge, porque en aquellas prácticas de 6º de carrera, cuando le conocí, me dije "de mayor quiero ser como él". Y en ese intento en el cual sigo, sólo encuentro cosas buenas. Gracias por tus correcciones y puntos de vista.

Al resto de mis ejemplos a seguir: Juan Robledo, Antonio Domínguez, Fernando Carrasco, José Manuel, Luis, Eloy, Ángel, Javi Pavón. A diario sigo fijándome en vosotros para intentar llegar a ser mejor médico e investigador.

A mis residentes mayores, "co-erres" y residentes menores. Tanto he aprendido de todos vosotros... Gracias especialmente a Victoria Doncel y Arancha Díaz, por vuestra decisiva ayuda en el tramo final de este trabajo.

A Jesús, Pepe, Luis, Carlos y Hazel. Vosotros demostráis que no hay que compartir genes para ser auténticos hermanos. Gracias por haceros sentir siempre cerca.

Y, muy especialmente, a **mi familia**:

A Lola, mi madre, por su amor incondicional, por haberme ayudado siempre a ser una persona más fuerte y segura, y por sembrar en mí la semilla de la curiosidad por la Medicina.

A Víctor, mi padre, por su infinita disponibilidad y por muchas de sus enseñanzas. Que todo depende del punto de vista, que uno ha de esforzarse por hacer las cosas "bien", que tenemos una responsabilidad social ineludible, y que un médico no está tan solo para "curar enfermedades", sino sobre todo para aliviar el sufrimiento de sus pacientes en todas sus dimensiones. Dijiste que tú "nunca escribirás una Tesis Doctoral", pero sé que nadie se va a alegrar más de la mía.

A Julia, mi hermana, ahora devota "Tata", fuente inagotable de humor inteligente (y a veces no tanto, *ejem*), y protagonista de los momentos más felices de mi infancia.

A mis abuelos, tíos y primos.

A María José, Jose, Irene y Simón, por hacerme sentir parte de la familia desde el principio, hace ya tanto tiempo. A Claudia y Álvaro, por hacer de cualquier "día en el campo" una auténtica aventura, agotadora y emocionante a partes iguales. Orgulloso de ser vuestro Tito y veros crecer.

A Lorena, compañera de viaje, motor de mi vida, mi conciencia, mi ancla a la realidad. Gracias por dejarme acompañarte a casa hace tantos años.

Y, sobre todo, a ti, Celia, que con tu llegada has llenado de sentido a mi vida.

Os quiero.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El doctorando, así como el Tutor y los Directores de la tesis, declaran no tener ningún conflicto, ni interés derivado con terceros como consecuencia del desarrollo de este estudio.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. LA AORTA TORÁCICA NORMAL	9
1.2. LA AORTA TORÁCICA ASCENDENTE PATOLÓGICA	12
1.3. ANEURISMAS Y DISECCIONES DE LA AORTA TORÁCICA HEREDITARIAS (ADATH)	23
a. ADATH Síndrómicos	27
b. ADATH No Síndrómicos.....	38
1.4. MANEJO GENERAL DE LOS ANEURISMAS DE LA AORTA TORÁCICA Y EL PAPEL DEL ESTUDIO GENÉTICO EN LA PREVENCIÓN DE SUS COMPLICACIONES	41
1.5. INTERPRETACIÓN DEL ESTUDIO GENÉTICO	52
2. JUSTIFICACIÓN	54
3. HIPÓTESIS	56
4. OBJETIVOS	57
5. METODOLOGÍA	58
6. RESULTADOS	66
7. DISCUSIÓN	81
8. CONCLUSIONES	90
9. BIBLIOGRAFÍA	91
10. ANEXOS	115
11. PUBLICACIÓN PRINCIPAL	136
12. OTRAS ACTIVIDADES	137

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA AORTA TORÁCICA NORMAL

Anatomía:

La aorta es la arteria más grande del organismo, siendo capaz de transportar casi 200 millones de litros de sangre a lo largo de una vida. Discurre desde la válvula aórtica hasta la bifurcación de las arterias iliacas comunes, y se divide anatómicamente en los componentes *torácico* y *abdominal*. La aorta torácica, objeto de estudio del presente trabajo, se subdivide en los segmentos *ascendente*, *cayado o arco* y *descendente* (Figura 1).

La *aorta ascendente* consta de dos partes: la raíz aórtica y su porción superior. La raíz aórtica comienza en la válvula aórtica y se extiende hasta la unión sinotubular. Los senos de Valsalva sostienen las bases de las tres valvas de la válvula aórtica, y de ellos surgen los orígenes de las arterias coronarias derecha e izquierda. La porción superior de la aorta ascendente comienza en la unión sinotubular y se eleva para unirse al cayado aórtico. La porción proximal de la aorta ascendente se encuentra dentro de la cavidad pericárdica, anterior a la bifurcación de la arteria pulmonar. El *cayado aórtico* da lugar a la arteria innominada, la arteria carótida común izquierda y la arteria subclavia izquierda. Distal a esta última, comienza la *aorta torácica descendente*, que da lugar a las arterias intercostales en cada nivel de la columna vertebral. Distalmente, la aorta torácica atraviesa el diafragma y se convierte en la *aorta abdominal*.(1)

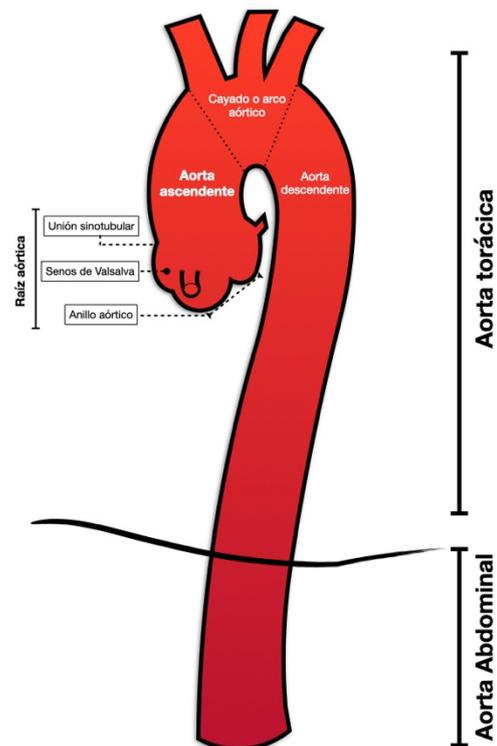


Figura 1. Anatomía de la aorta

Estructura microscópica:

La pared aórtica está compuesta por tres capas (**Figura 2**):

- 1) La *túnica íntima*, más interna.
- 2) La *túnica media* musculoelástica.
- 3) La *túnica adventicia* fibrosa externa.

La *túnica íntima*, recubierta de células endoteliales, se separa de la *túnica media* por la lámina elástica interna. La *túnica media* se caracteriza por capas concéntricas de fibras elásticas que alternan con células musculares lisas vasculares (CMLV). Cada capa de elastina y CMLV constituyen una «unidad laminar». Además de las CMLV, la *media* aórtica normalmente contiene un pequeño número de fibroblastos, mastocitos y la matriz extracelular, con fibras de colágeno, proteoglicanos y glucosaminoglicanos. Esta capa media le otorga a la aorta su flexibilidad circular (elasticidad), necesaria para resistir la tensión hemodinámica. La parte exterior de la media de la aorta se separa de la *túnica adventicia* por la lámina elástica externa. La *adventicia* está formada por fibras de colágeno, fibroblastos, pequeños nervios y vasos sanguíneos. Las fibras de colágeno de la adventicia regulan la resistencia a la tracción de la pared aórtica.

Normalmente, la aorta ascendente contiene alrededor de 55-60 laminillas elásticas, cuyo número va disminuyendo gradualmente a lo largo de la aorta hasta llegar a aproximadamente 26 en la bifurcación de las iliacas. El aporte de oxígeno y de nutrientes a la pared aórtica se realiza por difusión simple desde la luz, al menos en los segmentos de la aorta que contienen hasta alrededor de 29 laminillas elásticas. Los segmentos de la aorta proximal reciben más nutrientes a través de una red independiente de microvasos, los *vasa vasorum*, que se extienden desde la adventicia hasta las capas externas de la *túnica media* elástica.

En condiciones normales, la distensibilidad de la pared aórtica es el resultado de la extensión reversible de las unidades laminares elásticas en la capa media. Cuando la magnitud de la tensión mecánica excede la capacidad extensible de las fibras elásticas mediales, la resistencia a la tracción de la aorta se vuelve dependiente de la malla de fibras de colágeno de la media y la adventicia.(1)

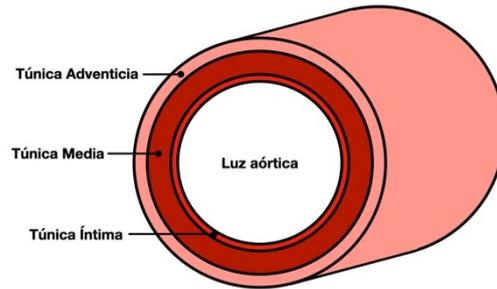


Figura 2. Capas de la aorta

Fisiología:

La aorta transmite la presión arterial pulsátil a todos los puntos del árbol arterial, una función que depende de sus propiedades como conducto elástico. Las propiedades biomecánicas de la aorta, como la resistencia a la deformación cíclica, pueden atribuirse a la elastina y el colágeno de la media y la adventicia.

Dimensiones normales:

El diámetro normal de la aorta varía con la edad, sexo y la modalidad de la técnica de imagen con la que se evalúa, aumentando a medida que lo hacen la edad y el área de superficie corporal (**Figura 3**). (2,3) En cada tramo de edad, los hombres suelen presentar aortas más grandes que las mujeres. Mediante técnicas como la ecocardiografía, la tomografía computerizada (TC) con contraste yodado y la resonancia magnética nuclear (RMN) cardiaca con gadolinio, puede medirse el diámetro interno de la aorta, mientras que la TC y la RMN sin contraste permiten medir sólo el diámetro externo.(2-5)

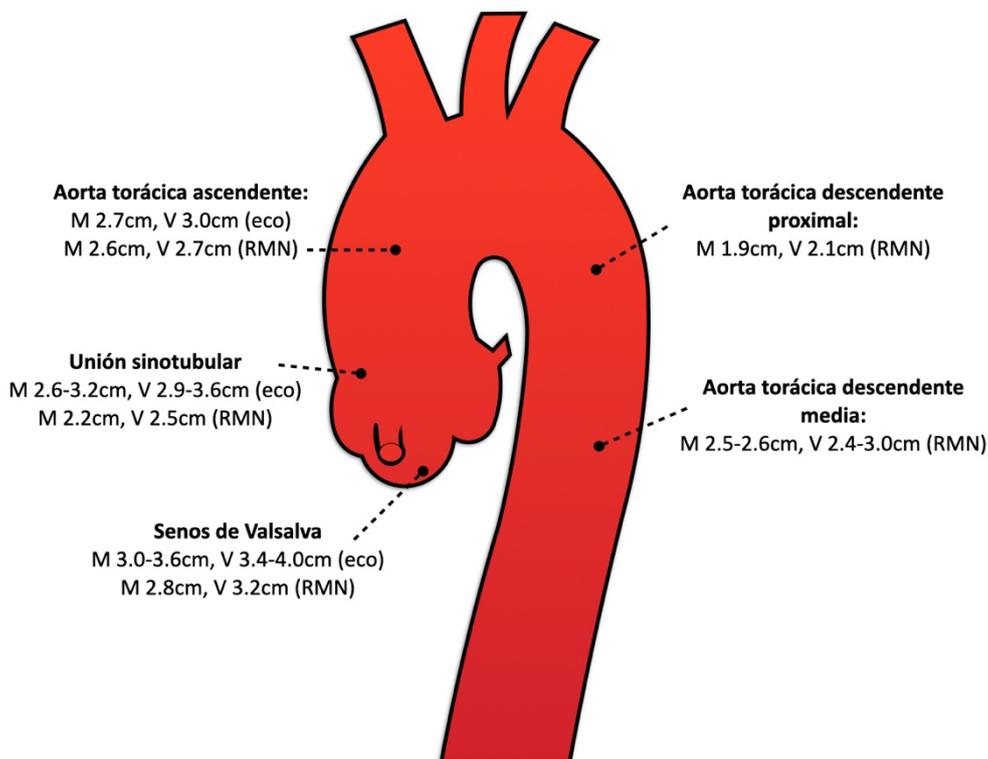


Figura 3. Dimensiones normales de los segmentos aórticos según Género y Modalidad de Imagen (Adaptado de Roman *et al*; Johnston *et al*). (4,5)

Eco = Ecocardiograma; **RMN** = Resonancia magnética nuclear; **M** = Mujer; **V** = Varón

1.2. LA AORTA TORÁCICA ASCENDENTE PATOLÓGICA

Las enfermedades de la aorta torácica afectan a 3-6 casos por 100000 personas/año.(2,6,7) Estas pueden clasificarse en aneurismas de la aorta torácica, los síndromes aórticos agudos y los síndromes aórticos crónicos. Clasificadas dentro de los segundos, destacan, por su fatalidad y porque un importante porcentaje de casos ocurre como consecuencia de la presencia previa de un segmento aórtico aneurismático, las disecciones aórticas.

Aneurismas de la aorta torácica:

Un aneurisma se define como una dilatación permanente y localizada de más del 50% del diámetro normal del segmento aórtico afectado. La verdadera prevalencia de los aneurismas de la aorta torácica (AAT) es incierta, pero la prevalencia en autopsias es de aproximadamente el 3%, con predominio masculino a razón de 2:1. La mayoría de los AAT son fusiformes, mostrando una dilatación radialmente simétrica, mientras que una minoría son de forma "sacular", de forma que la dilatación es focal y asimétrica. Alrededor del 60% de los AAT están localizados en la aorta ascendente, el 40% en la aorta torácica descendente y el 10% se encuentran limitados al arco aórtico. Los aneurismas toraco-abdominales, que afectan a la aorta tanto torácica como abdominal, son menos comunes, y un pequeño porcentaje de pacientes tienen AAT en más de una localización.(8)

La localización de los AAT tiene implicaciones importantes tanto para su etiología como para su manejo clínico. La hipertensión arterial sistémica es la etiología dominante en los AAT adquiridos, particularmente en aquellos de la aorta torácica descendente, mientras que los aneurismas hereditarios, en los que pone el foco de atención la presente Tesis Doctoral, se hallan más frecuentemente en la aorta torácica ascendente.

Independientemente de su causa, el hallazgo histopatológico clásicamente descrito en los aneurismas de la raíz aórtica y de la aorta ascendente es la *degeneración de la túnica media* (anteriormente denominada *necrosis quística de la media*), caracterizada por la pérdida de fibras elásticas de la túnica media, la pérdida de células de músculo liso vasculares, y el depósito de proteoglicanos.

Inicialmente, esta degeneración media podría suceder como respuesta adaptativa al estrés parietal de la zona de dilatación aórtica, por ejemplo ante la presencia de hipertensión arterial. Por la ley de Laplace, la tensión de la pared (T) es igual a la presión (P) multiplicada por el radio (R), de forma que $T = PR$. La misma formación del aneurisma incrementa la tensión de la pared, causando una mayor expansión del segmento aneurismático. A medida que la aorta aumenta, disminuye su distensibilidad. Cuando el límite tensional se alcanza, puede acontecer la disección aórtica, si bien, como se observará en este trabajo, esta puede suceder sin la existencia previa de aneurisma, especialmente ante ciertas aortopatías hereditarias.(6)

A nivel molecular, se ha demostrado la existencia de un aumento en la actividad de la metaloproteinasa matricial (MMP)-2 y MMP-9,(9,10) lo que favorece la lisis de las fibras elásticas y altera la matriz extracelular. La túnica media del interior del aneurisma sufre un remodelado, de forma que las CMLV se orientan aleatoriamente, en vez de hacerlo en capas organizadas paralelas al lumen aórtico. El factor de crecimiento transformante (TGF)- β , una citoquina reguladora expresada en la pared de las CMLV, modula la actividad de las mencionadas MMP, de forma que la disrupción de la señalización de TGF- β predice la formación de aneurismas, como se ha observado en modelos animales.(11) Así, existen dos vías de señalización de TGF- β , y ambas juegan papeles importantes en la formación de los aneurismas.(12,13) En la *vía canónica*, el TGF- β se une a la superficie celular de sus receptores tipo I o tipo II. Este complejo fosforila a Smad2 o Smad3, resultando en el reclutamiento de Smad4 y en la translocación nuclear, y en definitiva la transcripción genética Smad-dependiente. En la *vía no canónica*, el TGF- β fosforila a la quinasa extracelular señal-regulada (ERK), la quinasa Jun N-terminal, y p38.(14)

Desde el punto de vista clínico, sólo alrededor del 5% de los AATs son sintomáticos.(8) Un dolor inexplicado y persistente en el pecho, cuello, espalda, abdomen o flanco puede ser el único síntoma de un AAT, siendo la región con dolor una vaga pista acerca de la localización. Puede existir un efecto masa cuando el AAT comprime estructuras torácicas adyacentes, como las vías aéreas (causando tos o disnea), el esófago (causando disfagia), o la vena cava superior (impidiendo el retorno venoso). La dilatación de la raíz aórtica o de la aorta torácica ascendente pueden llevar a una mala coaptación

de los velos y por tanto al cierre incompleto de la válvula aórtica, lo que da lugar a la aparición de insuficiencia aórtica.

Ante la sospecha de la presencia de un AAT -pacientes con síntomas compatibles, con radiografías de tórax realizadas por otro motivo en las que se intuya la existencia de dilatación aórtica, que presenten alguna patología conocida que predisponga al AAT como es la válvula aórtica bicúspide, o bien para el *screening* de familiares de primer grado de aquellos con AAT-, deberán realizarse otras pruebas de imagen para descartarlo o confirmarlo.(15) Así, se recomienda la realización de un ecocardiograma transtorácico (ETT) inicial para evaluar la aorta ascendente. Esta técnica es excelente para evaluar la raíz aórtica y la aorta ascendente proximal, si bien la información que ofrece no es completa debido a la interposición de las costillas, las vías aéreas y el tejido pulmonar, lo que oculta segmentos de la aorta torácica ascendente distal, el arco aórtico proximal y la aorta torácica descendente. El ecocardiograma transesofágico permite visualizar significativamente mejor la aorta torácica,(16) pero tiene los inconvenientes de que la aorta ascendente distal puede resultar aún así oculta, y que se trata de un examen semi-invasivo. Es por ello por lo que sólo en raras ocasiones se usa para el despistaje o seguimiento de los pacientes con AAT, y su papel queda restringido a la evaluación de pacientes con sospecha de un síndrome aórtico agudo. La angiografía por tomografía computarizada (CT) es la modalidad más frecuentemente usada para la evaluación completa la aorta torácica. Es rápida, ampliamente disponible, y produce imágenes detalladas tanto de la aorta como de sus ramas. Sin embargo, conlleva ciertos riesgos, como son los relacionados con la radiación ionizante y la potencial nefropatía por contraste. La resonancia magnética nuclear (RMN) también ofrece imágenes de excelente calidad de la aorta y sus ramas, pero la larga duración del examen y su mayor coste resultan ser importantes desventajas a tener en cuenta. La radiografía de tórax no está recomendada para el despistaje de AAT por su falta de sensibilidad. La aortografía invasiva en rara ocasión se usa para el diagnóstico, por su carácter invasivo, porque visualiza únicamente la luz aórtica (y por tanto se puede obviar patología de la pared aórtica), y porque no permite la medición precisa de las dimensiones de la aorta. Un ejemplo de la combinación de las distintas modalidades de imagen se encuentra en la **Figura 4**.



Figura 4. Distintas modalidades de imagen utilizadas para el diagnóstico de un AAT en un varón de 45 años con aorta bicúspide: Radiografía de tórax (a), Ecocardiograma (b), Angio-TC (c) y angiografía invasiva (d).

Síndromes aórticos agudos:

El término "síndrome aórtico agudo" engloba a varias patologías relacionadas que se pueden presentar con síntomas, signos y hallazgos por imagen similares. Los tres más comunes son la disección aórtica (DAo), el hematoma intramural (HIM) y la úlcera aterosclerótica penetrante (UAP); otros dos menos frecuentes son la transección y la rotura aórtica contenida.

En resumen, una DAo ocurre cuando la sangre penetra a través de la túnica íntima hacia la media, separándose ambas y permitiendo que la sangre progrese entre ellas longitudinalmente a lo largo de la aorta, típicamente en dirección anterógrada del flujo. Así, la capa interna es normalmente denominada "flap íntimal" o "flap de disección", y el canal relleno de sangre entre ellos se denomina "falsa luz". El HIM, por el contrario, consiste en la existencia de sangre coleccionada en la pared de la aorta, también entre ambas capas, pero sin un desgarramiento macroscópico de la íntima, por lo que en este caso la sangre no "fluye" desde la luz hacia el interior de la pared. En este caso, en una TC con contraste yodado, el contraste no entrará en la pared, mientras que en la DAo rellenará la falsa luz. El HIM comprende alrededor del 10% de los síndromes aórticos agudos y suelen implicar a la aorta torácica descendente en aproximadamente dos tercios de los casos. Por

último, la UAP resulta de la fractura de la lámina elástica interna debido a la erosión de una placa aterosclerótica, a través de la cual la sangre puede penetrar en la pared de la aorta. Ello puede llevar a la disrupción focal de la media, produciéndose algo similar a una disección aórtica localizada, o, menos frecuentemente, la úlcera puede penetrar hasta incluso la adventicia y crear un pseudoaneurisma aórtico que potencialmente podría acabar en rotura. La gran mayoría (90%) de las UAPs aparecen en la aorta torácica descendente, probablemente por la mayor carga aterosclerótica en este segmento aórtico.(8)

De entre ellos, debido a su fatalidad, siendo con mucho la complicación más devastadora de la enfermedad de la aorta torácica, así como por el conocimiento acerca de ciertos factores de riesgo que podrían ayudar al médico a prevenirla, la disección aórtica (DAo) merece una especial atención.

El primer caso de DAo reportado fue el del Rey Jorge I de Gran Bretaña, que falleció en 1760 a causa del taponamiento cardiaco secundario a una disección de la aorta ascendente, aunque el término "disección aórtica" no fue acuñado hasta 40 años después.(17) Desde entonces, mucho se ha aprendido acerca de los factores de riesgo, el diagnóstico y el tratamiento de la DAo.

Estudios poblacionales han demostrado una incidencia anual de entre los 6 casos por 100000 en un estudio británico (18) y los 9.1 por 100000 en mujeres o 16.3 por 100000 en hombres en un estudio sueco que incluyó los diagnósticos del sistema de salud nacional y las autopsias de todas las muertes extrahospitalarias. (19)

Las clasificaciones más comúnmente usadas para las DAo torácicas son la de De Bakey y la de Stanford (**Figura 5**). La clasificación de De Bakey categoriza las disecciones por el lugar de origen; y la clasificación de Stanford lo hace según la afectación de la aorta ascendente. En la clasificación de De Bakey, las disecciones que se originan en la aorta ascendente se subdividen en las que se propagan hasta el arco aórtico o más allá (tipo I) y las que se limitan a la aorta ascendente (tipo II), en contraposición con las que se originan en la aorta descendente (tipo III), sin tener en cuenta si se propagan anterógrada o retrógradamente. La clasificación de Stanford divide las DAo en disecciones tipo A, que incluyen a la aorta ascendente, y las disecciones tipo B, que no lo hacen, independientemente del punto de origen.(20)

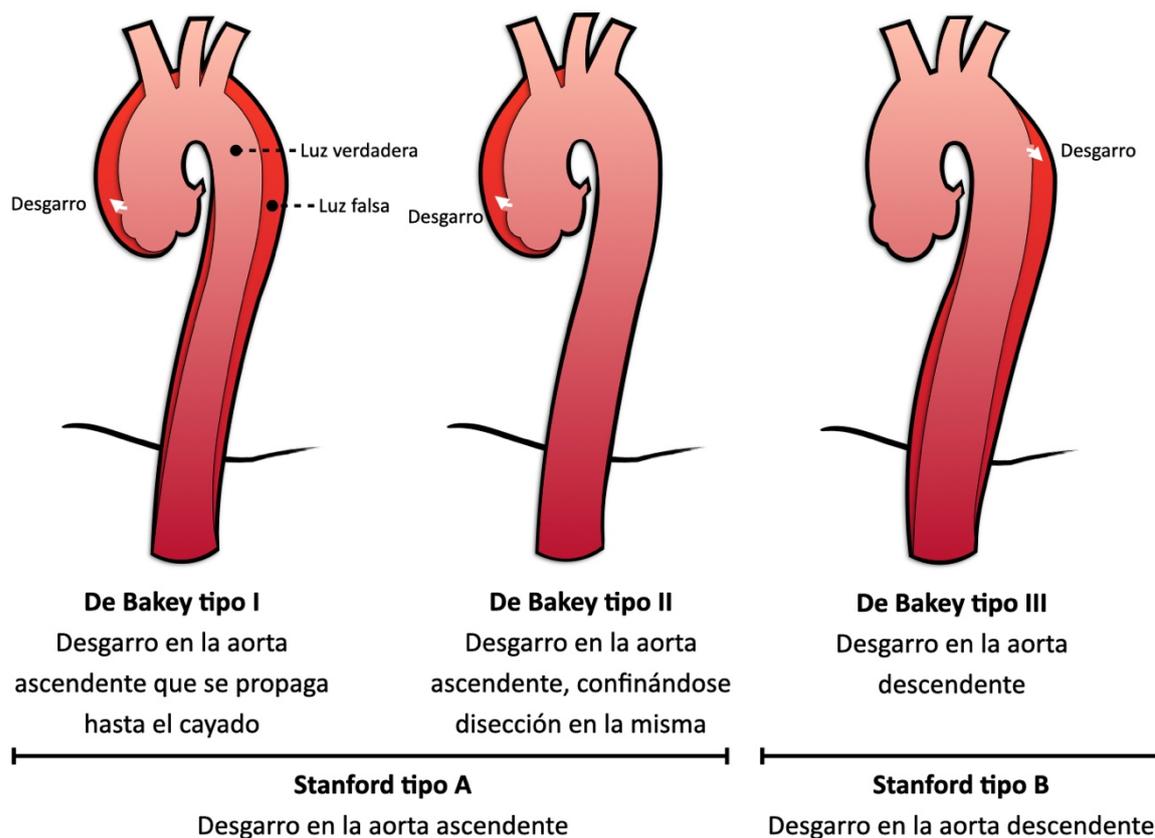


Figura 5. Clasificaciones de De Bakey y Stanford para las disecciones aórticas

Desde el punto de vista clínico, los factores de riesgo para la DAO pueden agruparse en 2 amplias categorías: las condiciones que contribuyen a la degeneración media y aquellas que incrementan el estrés sobre la pared aórtica. Las patologías asociadas a la degeneración media incluyen a las hereditarias o mediadas genéticamente (objeto de este estudio, véase: Síndrome de Marfan, Síndrome de Loey-Dietz, el subtipo Vascular del Síndrome de Ehlers-Danlos, y los aneurismas de la aorta torácica familiares no sindrómicos), el Síndrome de Turner y la válvula aórtica bicúspide. En cuanto a las condiciones que incrementan el estrés parietal aórtico, la más frecuente es la hipertensión arterial sistémica, presente en más de dos tercios de los pacientes con DAO. También lo hacen el feocromocitoma, el consumo de cocaína (21) y la coartación aórtica, si bien probablemente estén mediadas por la misma hipertensión arterial. También un trauma físico puede aumentar el estrés parietal y causar disección, como sucede en el levantamiento de pesas, el daño por deceleración característico de los accidentes de tráfico o

las caídas.(22,23) Además, el tabaco (probablemente afectando a la vía de TGF-β) y la cirugía cardíaca previa también pueden aumentar también el riesgo de disección.(24,25) Una tercera categoría de factores etiológicos de AAT/DAo son ciertas enfermedades de carácter inflamatorio.

Una relación de los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de aneurismas de la aorta ascendente y sus complicaciones se encuentra en la **Tabla 1.**(6)

Enfermedades genéticas	Patología inflamatoria	Factores que incrementan el estrés de la pared aórtica
<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Marfan - Síndrome de Loey-Dietz - Síndrome de Ehlers Danlos tipo Vascular - Válvula aórtica bicúspide - Aortopatías y disecciones de la aorta torácica no sindrómicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Arteritis de Takayasu - Arteritis de células gigantes - Enfermedad de Behcet 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial - Feocromocitoma - Consumo de cocaína - Coartación aórtica - Traumatismos (daño por deceleración, caídas) - Levantamiento de pesas - Tabaquismo - Parto

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas de la aorta ascendente y sus complicaciones (Adaptado de Goldfinger et al).(6)

En cuanto al diagnóstico, es esencial un elevado índice de sospecha debido a la gran variedad de síntomas y de signos de presentación de las DAo, así como su solapamiento con signos y síntomas de otras patologías más comunes. Así, cuando un paciente se presenta con signos y síntomas que involucran a más de un sistema orgánico o localización corporal, debería al menos considerarse la DAo, ya que la aorta conecta con todos ellos. El dolor aparece en más del 90% de las disecciones agudas,(2,26) habitualmente con un inicio abrupto y usualmente de máxima intensidad al comienzo, siendo los pacientes capaces de manifestar el momento preciso y

qué estaban haciendo cuando se inició; estas características pueden ayudar a distinguir el síndrome aórtico agudo de los síndromes coronarios agudos, cuyos síntomas tienden a ser *in crescendo* por naturaleza. Algunos podrían referirse al dolor como lacerante o “una puñalada”. La localización del dolor podría correlacionarse con la localización de la patología aórtica, aunque con la dificultad de que este puede migrar, y de que puede involucrar varios segmentos.

Otras formas de presentación son el síncope, el ictus o la presencia de defectos neurológicos focales, infarto agudo de miocardio, taponamiento cardiaco, la aparición de un nuevo soplo de regurgitación aórtica o la insuficiencia cardiaca aguda. Los pacientes pueden presentarse hipertensos, pero también pueden estar normotensos, hipotensos o en shock. La tensión arterial ha de monitorizarse en varias extremidades, ya que la disección de la subclavia o una arteria iliaca puede llevar a una lectura falsamente baja en el miembro afectado; las decisiones terapéuticas deberían tomarse en función de la máxima tensión arterial, ya que probablemente sea el mejor reflejo de la presión aórtica central.(14)

Ningún hallazgo en el examen físico o la radiografía de tórax, electrocardiograma o ecocardiograma transtorácico son suficientes para excluir un síndrome aórtico agudo; el valor de estas pruebas es descartar otras explicaciones plausibles de la clínica, particularmente en aquellos pacientes con menor riesgo para síndrome aórtico agudo. Generalmente se requiere una imagen axial (TC o RMN) o el ecocardiograma transesofágico para llegar a un diagnóstico más concluyente. La TC se usa frecuentemente dada su amplia disponibilidad, así como la facilidad y rapidez con que puede ser obtenida (ejemplo en la **Figura 6**). No obstante, la Angio-TC, la RMN y el ETE son muy precisos, por lo que la decisión definitiva de la modalidad de imagen dependerá tanto de la presentación del paciente individual como de la experiencia local y la disponibilidad.(27) En la **Tabla 2** se encuentra un resumen de las características de cada técnica de imagen en este contexto.

Así, la sensibilidad y especificidad se aproximan al 100% para el diagnóstico de la DAo mediante tomografía computerizada y resonancia magnética nuclear, pero estos números presuponen una sospecha clínica importante (ejemplo de DTA en la Figura). Para mejorar el diagnóstico los investigadores del estudio IRAD han elaborado herramientas de predicción de

riesgo que incorpora condiciones de alto riesgo (por ejemplo, el Síndrome de Marfan), ciertas características de los síntomas de presentación (inicio abrupto de dolor severo o lacerante), y hallazgos clínicos (shock, soplo de regurgitación aórtica de nueva aparición) en una puntuación que sirve para estratificar a los pacientes en grupos de bajo, intermedio, alto riesgo.(28)

	Angio-TC	RMN	ETT	ETE
Sensibilidad	+++	+++	+	++
Especificidad	+++	+++	++	+++
Tolerancia del paciente	+++	++	+++	++
Rapidez	+++	+	+++	++
Riesgo de complicaciones*	Bajo a moderado	Bajo a moderado	Despreciable	Bajo a moderado
Disponibilidad	+++	+	+++	++
Valoración de la función miocárdica	-	+++	+++	+++
Valoración de la regurgitación aórtica	N/A	+++	++	+++
Caracterización de las ramificaciones	+++	+++	+	+

+ = Ligera; ++ = Buena; +++ = Excelente; N/A = No aplicable.

* Las complicaciones de estas técnicas podrían incluir nefropatía por contraste (Angio-TC), fibrosis nefrogénica sistémica (RMN), deterioro clínico debido al proceso clínico durante los procedimientos más largos (RMN y ETE), complicaciones de la sedación (RMN y ETE), y extensión de la disección debida a la hipertensión (ETE). Estas características podrían variar según centros, dependiendo de los recursos y la experiencia local.

Angio-TC = Angio Tomografía Computerizada; **ETE** = Ecocardiograma transesofágico; **ETT** = Ecocardiograma transtorácico; **RMN** = Resonancia Magnética Nuclear.

Tabla 2. Comparación de la Angio-TC, RMN, ETT y ETE para el diagnóstico de los síndromes aórticos agudos (Adaptado de Cigarroa *et al* Y Bhavé *et al*). (202,203)

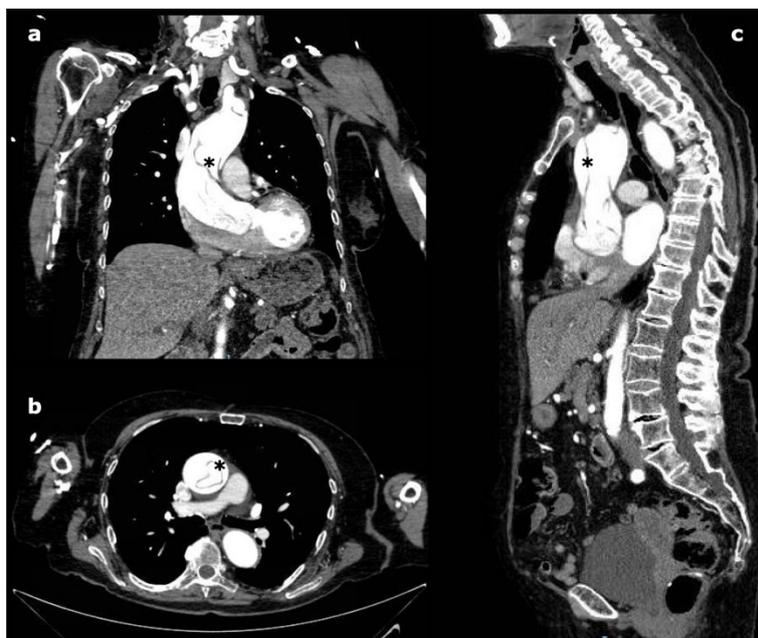


Figura 6. Angio-TC de mujer de 91 años con DTA: planos coronal (a), axial (b), y sagital (c). El asterisco (*) señala el *flap* intimal.

Por último, se ha postulado que ciertos biomarcadores podrían ofrecer una ruta diagnóstica rápida y no invasiva para excluir los síndromes aórticos agudos, incluyendo los niveles de MMP y de TGF- β (29), la proteína C reactiva, la calponina (el análogo a la troponina en el músculo liso), y el Dímero D. Así, se ha descrito que un Dímero-D <500ng/mL podría servir para excluir la DAo, con un valor predictivo negativo de cerca del 97%. Pero este valor podría no ser suficiente cuando la sospecha clínica es muy alta, teniendo en cuenta sobre todo la letalidad de los síndromes aórticos agudos. Un reciente meta-análisis de cuatro estudios con 1557 pacientes reportaron una sensibilidad del Dímero-D del 98%, con lo que los autores concluyeron que podría ser razonable su uso para excluir la DAo en pacientes con baja probabilidad pre-test.(30) Sin embargo, más allá de esta cohorte de bajo riesgo, el Dímero-D probablemente no disponga de la sensibilidad suficiente en este momento como para obviar la necesidad de técnicas de imagen, y por tanto no siempre podría contribuir en la toma de decisiones.

Todo lo anterior debe tenerse en cuenta sin perder de vista la fatalidad de las DAo. La mortalidad asociada a la DAo tipo A (DTA) aguda no operada es muy elevada, estimándose en 1-2% cada hora que discurre durante las primeras 48 horas. Por ello, todos los pacientes con DTA deberían ser considerados para reparación quirúrgica urgente. En la base de datos del

estudio IRAD, la mortalidad intrahospitalaria para los paciente tratados quirúrgicamente fue del 27%, comparado con el 56% de aquellos tratados médicamente.(31) Para aquellos que sobreviven al alta hospitalaria, la supervivencia al año fue del 96% en el grupo de cirugía versus 89% en el grupo de tratamiento médico, y a los 3 años fue del 91% versus el 69%.(32) Pero a pesar de estos datos, en la práctica diaria siguen surgiendo dudas acerca de la indicación de cirugía en ciertos subgrupos, como son los pacientes mayores de 80 años, los que se presentan con daño neurológico, los que reciben un diagnóstico tardío, y los que tienen un antecedente de cirugía cardiaca previa. Sin embargo, los resultados de múltiples estudios indican que, si bien estas condiciones confieren un riesgo quirúrgico aún mayor al inherente de la DTA, el pronóstico es peor entre los tratados médicamente.(33-41)

Síndromes aórticos crónicos:

Cuando las entidades anteriormente descritas en "Síndromes aórticos agudos", sobre todo la disección aórtica, no son inmediatamente intervenidas quirúrgicamente y hay constancia de que su momento de aparición fue de más de 14 días antes del diagnóstico, se denominan "sub-agudas" (15-90 días) o crónicas (>90 días). Estos síndromes aórticos crónicos pueden ser "no complicados" si la enfermedad se halla en una fase estable o "complicados" a consecuencia de una degeneración aneurismática progresiva, mala perfusión visceral o de los miembros, persistencia y/o recurrencia del dolor o incluso rotura. Estos también incluyen los operados por DTA que presentan disección persistente de la aorta descendente.(42)

1.3. ANEURISMAS Y DISECCIONES DE LA AORTA TORÁCICA HEREDITARIAS (ADATH)

A pesar de su manifestación fenotípica común, tanto los factores de riesgo como la fisiopatología e historia natural de los aneurismas de la aorta torácica (AAT) son significativamente diferentes de los aneurismas de la aorta abdominal (AAA).(43) Al contrario que en los AAA, que son consecuencia sobre todo de la aterosclerosis,(44) la genética juega un papel más predominante en la aparición de los AAT. De hecho, hasta el 20% de los individuos afectados tienen un familiar de primer grado con una aorta torácica dilatada, (45) y la incidencia de AAT entre los familiares es 2 veces mayor que en los AAAs.(46) Los árboles genealógicos de estas familias demuestran por lo general una herencia autosómica dominante, sugiriendo así la existencia de ciertos genes individuales que se asocian con la enfermedad de la aorta torácica.(47,48)

Hoy en día conocemos que, en realidad, el riesgo de las aortopatías genéticamente mediadas puede provenir de variantes genéticas que son, desde raras y altamente penetrantes, llevando a enfermedad en prácticamente todos los individuos que heredan la alteración (por ejemplo, el Síndrome de Marfan por mutaciones en *FBN1*), hasta variantes comunes en la población general que confieren tan sólo un ligero incremento del riesgo de enfermedad. Estos riesgos genéticos se ilustran en la **Figura 7**. (49,50)

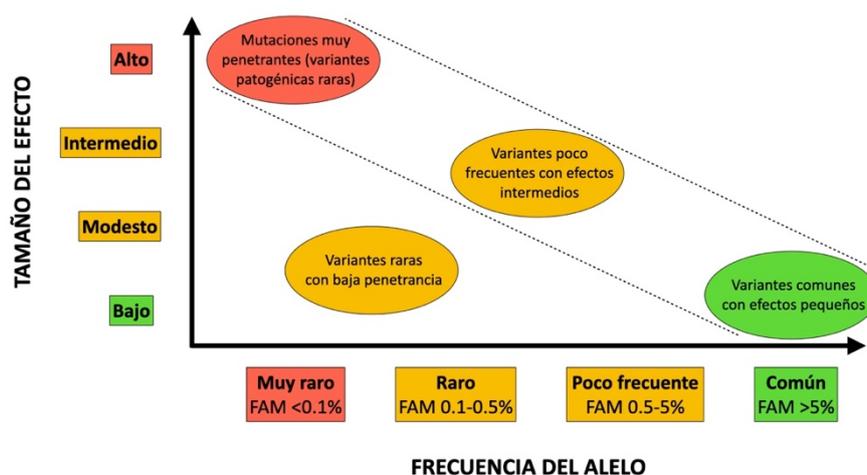


Figura 7. Riesgo de enfermedad de la aorta ascendente en función de la frecuencia del alelo (Modificado de Manolio et al. y Pinard et al). (49,50)

FAM = Frecuencia del alelo mínima.

La frecuencia del alelo y el tamaño del efecto están inversamente relacionados, de forma que las variantes poco frecuentes tienen grandes efectos (esto es, *variantes patogénicas* o *mutaciones*) y las variantes comunes tienen un pequeño tamaño del efecto. Nótese que variantes comunes con grandes efectos son muy infrecuentes y las variantes poco frecuentes con pequeños efectos son difíciles de identificar.

La categorización de una variante genética como patogénica o mutación se realiza en base a los criterios de la American College of Medical Genetics (ACMG), definiéndola como tal si: la variante confiere una alta penetrancia para la enfermedad, existe cosegregación familiar, hay presencia o no de la variante en casos no relacionados, y/o la variante está ausente en bases de datos poblacionales. La forma actual de identificar estas variantes patogénicas poco frecuentes es la secuenciación del exoma o del genoma completo. Estas variantes raras pero altamente penetrantes de enfermedad se representan en la parte superior izquierda de la **Figura 7**. En contraste, las variantes poco penetrantes que incrementan el riesgo de aneurisma y/o disección aórtica en combinación con otros factores ambientales o en presencia de otras variantes de bajo riesgo son más difíciles de validar como predisponentes de enfermedad, y típicamente requieren grandes cohortes para confirmar la asociación. Los estudios conocidos como *Genome-wide association studies* (GWAS) se usan comúnmente para identificar estas variantes comunes y de bajo riesgo, que se representan en la parte inferior derecha del gráfico.(50)

Cuando un AAT o DAo parece tener un carácter hereditario, lo que puede denominarse *Aneurismas y/o Disecciones de la Aorta Torácica Hereditarias* (ADATH), los médicos los han clasificado clásicamente como *Sindrómicos* (ADATHS) o *no-sindrómicos* (ADATHNS) (**Tabla 3**).

Entre los ADATHS se incluyen: el Síndrome de Marfan (SMF; N° OMIM 154700), el Síndrome de Loey-Dietz (LDS; N° OMIM 609192), y el Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV o Vascular (SEDv; N° OMIM 103050), entre otros.(51) Clásicamente, ciertos hallazgos en los sistemas músculo-esquelético, ocular, cráneo-facial y cardiovascular se han relacionado con estos síndromes.

En los ADATHNS, por el contrario, las anomalías se limitan al sistema cardiovascular. La mayoría de estas condiciones son de herencia autosómica

dominante, pero los individuos afectos no presentan características externas de patología sindrómica o ningún otro fenotipo recurrente.(51)

ADATHS	Patologías con AAT No Sindrómicos
Síndrome de Marfan	ADATHNS
Síndrome de Loeys-Dietz	Válvula aórtica bicúspide con aneurisma
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV o Vascular	
Síndrome de Shprintzen-Goldberg	
Síndrome de aneurismas-osteoartritis	
Cutis laxa con aneurisma	
AAT = Aneurisma de aorta torácica; ADATHS = Aneurismas o Disecciones de la aorta Torácica Hereditarios Sindrómicos; ADATHNS = Aneurismas o Disecciones de la aorta Torácica Hereditarios No Sindrómicos	

Tabla 3. Aneurismas o Disecciones de la aorta Torácica Hereditarios Sindrómicos (ADATHS) y patologías con AAT no sindrómicos hereditarios(Adaptado de Isselbacher et al.)(51).

Actualmente, aún nos encontramos inmersos en el proceso de comprender cómo los determinantes genéticos pueden llegar a conferir un determinado riesgo para AAT en cada paciente portador. Sin embargo, el estudio genético debería ser, ya en la actualidad, una herramienta habitual de la práctica clínica. Resulta crucial identificar a los individuos con un mayor riesgo de AAT, con vistas a prevenir sus complicaciones -la DTA y la rotura-, y por tanto evitar muertes prematuras. Detectar las variantes genéticas que incrementan el riesgo de AAT aporta una información fundamental para el manejo de estos pacientes, y permite identificar a otros miembros de la familia en riesgo.

Así, el estudio genético debería realizarse en pacientes con AAT y características sindrómicas, con historia familiar de eventos aórticos o de muerte súbita, o con presentación de enfermedad aórtica de aparición temprana (definida como <56 años). Es importante recordar que las variantes en los genes de AAT pueden ir asociadas a un espectro fenotípico muy amplio, con posibilidad de riesgo para DTA en ausencia de otras características sindrómicas. En estos casos, la única sospecha clínica de la

presencia en la familia de la mutación de un gen asociada con ADATH podría ser el antecedente familiar de disecciones aórticas.(50)

Pero además de su utilidad clínica, los descubrimientos genéticos han servido para identificar otros nuevos aspectos de la biología vascular, revelándonos eventos celulares y tisulares que contribuyen a la formación del AAT y que podrían, además, convertirse en nuevas dianas terapéuticas.(51)

Una extensa lista de los genes humanos asociados a AAT se encuentra en la **Tabla Complementaria 1** del Anexo.

a. ADATH Sindrómicos

Síndrome de Marfan

Clásicamente, los estudios acerca de la patología de la aorta torácica relacionada con alteraciones genéticas se han centrado en el Síndrome de Marfan (SMF). De hecho, fue el primer síndrome identificado que conlleva AAT entre sus características fenotípicas.(52)

Fue inicialmente descrito por Antoine Bernard-Jean Marfan en 1896, y su prevalencia varía entre 1.5 y 17.2 por cada 100000 individuos.(53)

El SMF es una enfermedad monogénica con un patrón de herencia autosómico dominante, causada por mutaciones heterocigotas en el gen *FBN1*, que codifica la proteína Fibrilina-1.(54) La Fibrilina-1 es una gran proteína de la matriz extracelular que forma polímeros llamados microfibrillas, que se asocian estrechamente con las fibras elásticas. Los pacientes con SMF manifiestan anomalías en múltiples órganos, especialmente de los sistemas ocular, esquelético y cardiovascular. La *ectopia lentis* (dislocación del cristalino) es una manifestación muy específica del SMF. Las manifestaciones esqueléticas típicas incluyen el crecimiento exagerado de los huesos largos, resultando en una alta estatura, aracnodactilia, deformidades pectorales y hallazgos faciales característicos. Las características cardiovasculares del SMF fueron descritas de forma sistemática por primera vez por McKusick en *Circulation* en 1955,(52) y en las décadas posteriores el fenotipo cardiovascular del SMF ha ido definiéndose cada vez más claramente. La principal anomalía cardiovascular es el aneurisma en la raíz aórtica (sobre todo los senos de Valsalva), que frecuentemente se extiende hacia la porción proximal de la aorta torácica ascendente, creando una dilatación aórtica con forma de pera a la cual la literatura se ha referido en alguna ocasión como "ectasia anuloaórtica". Los pacientes afectados tienen un elevado riesgo de rotura del AAT o de DAo, incrementándose el riesgo a medida que lo hace el diámetro aórtico. De hecho, los logros de la investigación en el SMF en las últimas décadas considerados como clave incluyen el haber establecido esta conexión entre el crecimiento progresivo de la aorta y la disección aórtica,(52,55) demostrando los beneficios de la cirugía profiláctica de la raíz aórtica para prevenir la disección aórtica (56) y, más recientemente, la introducción de tratamiento

médico dirigido hacia las vías de señalización que se encuentran alteradas en la pared aórtica.(11,57–59) Sin embargo, no puede afirmarse de forma concluyente que la disección aparece únicamente como consecuencia del crecimiento aneurismático progresivo de la aorta. Así, las DTA esporádicas en presencia de diámetros aórticos no considerados aneurismáticos ocurren con una frecuencia no despreciable.(60,61)

El diagnóstico final se realiza basado en la nosología de Gante revisada, establecida en 2010, que otorga una puntuación a cada característica clínica hallada en el paciente y en si existe conocimiento de una mutación patogénica (**Tabla 4**). Así, en ausencia de historia familiar, la sola presencia de dilatación aórtica y *ectopia lentis* son suficientes para el diagnóstico definitivo de SMF. Sin embargo, en presencia de una sola de estas manifestaciones primarias, se requiere de la presencia de una mutación patogénica en *FBN1* o una puntuación sistémica ≥ 7 puntos. En presencia de historia familiar, una aorta dilatada, la *ectopia lentis* o una puntuación sistémica ≥ 7 puntos son suficientes para realizar el diagnóstico de SMF. La puntuación sistémica se basa en la presencia de algunas características clave, incluyendo la deformidad pectoral, el signo de la muñeca y pulgar, deformidad del retropié, *protusio acetabuli*, neumotórax, ectasia dural, escoliosis, extensión del codo reducida, hallazgos faciales, estría cutánea, miopía >3 diptrías, y prolapso de la válvula mitral.(62,63) Un resumen de los criterios diagnósticos revisados de Gante y un esquema de la puntuación sistémica se hallan en las **Tablas 4a y 4b**.

	Sin antecedentes familiares	Con antecedentes familiares
Diagnóstico de SMF	1. AoD + EL	1. EL + AF
	2. AoD + FBN1	2. PS ≥ 7 + AF
	3. AoD + PS ≥ 7	3. AoD + AF
	4. EL + FBN1 + AoD	

AF = Antecedentes familiares de SMF (cumpliendo los criterios diagnósticos descritos en la columna de "sin antecedentes familiares"); **AoD** = Aorta dilatada (Z-score ≥ 2 en adultos, Z-score ≥ 3 en menores de 20 años), derivada de la calculadora de z-score (<http://www.marfan.org>); **EL** = *Ectopia Lentis*; **FBN1** = Mutación patogénica en el gen *FBN1*; **PS** = Puntuación sistémica; **SMF** = Síndrome de Marfan

Tabla 4a. Criterios diagnósticos revisados de Gante.(62)

1. Signos muñeca Y pulgar / muñeca O pulgar	3 puntos / 1 punto
2. <i>Pectus carinatum</i> / <i>Pectus excavatum</i> o asimetría pectoral	2 puntos / 1 punto
3. Deformidad en retropié / Pies planos	2 puntos / 1 punto
4. Neumotórax	2 puntos
5. Ectasia dural	2 puntos
6. Protusión acetabular	2 puntos
7. Relación miembros superiores/inferiores reducida Y altura/brazo aumentados Y escoliosis no severa	1 punto
8. Escoliosis o cifosis toracolumbar	1 punto
9. Extensión del codo reducida	1 punto
10. Características faciales (3/5 o más): dolicocefalia, endoftalmos, fisura papebral, hipoplasia malar, retrognatia	1 punto
11. Estría cutánea	1 punto
12. Miopía > 3 dioptrías	1 punto
13. Prolapso de la válvula mitral	1 punto
Máximo total: 20 puntos; Puntuación Sistémica ≥ 7 indica afectación sistémica	

Tabla 4b. Puntuación de las características sistémicas en el Síndrome de Marfan según los criterios diagnósticos revisados de Gante.(62)

Desde el punto de vista genético se conoce, gracias a los hallazgos en pacientes afectos estudiados en las últimas décadas, así como a los experimentos en modelos animales que el mecanismo causal del SMF es el déficit de la función, en mayor o menor medida, del gen *FBN1*.(64) Aunque las mutaciones tipo *missense* heterocigotas en *FBN1* son las más comunes, las tipo *nonsense* y las *deleciones* se hallan con frecuencia (65) y, en contadas ocasiones, se han identificado mutaciones homocigotas.(66) Las mutaciones en *FBN1* explican casi el 95% de los individuos afectos, y la secuenciación genética que se realiza hoy en día en la clínica habitual es capaz de identificar la mayoría, encontrándose incluso mutaciones fuera de la región codificante que podrían afectar a la expresión de la fibrilina-1, como son las mutaciones intrónicas que se sitúan en las regiones de *splicing*.(67,68)

A nivel proteico, desde un inicio se pensó que la mencionada pérdida de función de la Fibrilina-1 afecta a la naturaleza y composición de la matriz extracelular, influyendo por tanto en su función estructural. Así, modelos experimentales tempranos de la Fibrilina-1 enfatizaron en los aspectos

estructurales de las microfibrillas, e hipotetizaron que la falta de fibrilinas poliméricas reducía la integridad y fortaleza del tejido, sobre todo en tejidos ricos en elastina como es la aorta. Pero además de este papel estructural, las fibrilinas llevan a cabo un papel regulatorio, pues influyen en ciertos eventos de señalización celulares. Esta acción regulatoria está dominada por la interacción entre las fibrilinas y la clase de moléculas de señalización celular conocidas como factor de crecimiento transformante (TGF)- β . Los TGF- β s son citoquinas de desarrollo que controlan múltiples aspectos del comportamiento celular, incluyendo su diferenciación, motilidad y proliferación. Múltiples miembros de la superfamilia TGF- β se unen a la fibrilina y, por tanto, su deficiencia influye directamente en la disponibilidad de este ligando (incrementándolo). Es decir, la disminución en el secuestro de TGF- β podría resultar en un incremento del TGF- β biodisponible, lo que lleva a un aumento de la señalización TGF- β -dependiente (**Figura 8**).

A favor de esta hipótesis, se ha hallado un aumento en la fosforilación de Smad2, una modificación bioquímica dependiente de la actividad quinasa del receptor de TGF- β tanto en tejidos humanos como en modelos animales con SMF. Además, el tratamiento con anticuerpos anti-TGF- β en ratones Fbn1^{C1039G/+} (un modelo murino de SMF con aneurismas de la raíz aórtica) enlenteció el crecimiento y preservó la estructura histológica de la aorta, con un correspondiente descenso en los niveles de Smad2 fosforilados.(69) Aunque el tratamiento a largo plazo con anticuerpos en humanos es problemático, sí que se han considerado otros agentes antagonistas de la señalización de TGF- β . Así, se conocía que los IECAs y ARA-II co-antagonizan la señalización de TGF- β , así que investigadores estudiaron el efecto del ARA-II en ratones Fbn1^{C1039G/+}.(11) Hallaron que, al igual que con los anticuerpos neutralizantes de TGF- β , el tratamiento con losartan normalizó la tasa de crecimiento aórtico y mejoró la estructura de la pared aórtica. Estos hallazgos llevaron a pensar que losartan también podría ser efectivo en el tratamiento del SMF en humanos, lo que generó un buen número de ensayos clínicos con resultados diversos. (58,59,70)

Síndrome de Loeys-Dietz y Síndrome de Shprintzen-Goldberg

El Síndrome de Loeys-Dietz (SLD) fue descrito por primera vez en 2005 por Bart Loeys y Harry Dietz, tras el sorprendente hallazgo en humanos de una relación entre la aparición de AAT y la presencia de mutaciones en los genes *TGFBR1* y *TGBR2* (que codifican las dos grandes subunidades del receptor humano de TGF- β). Se confirmaba así la previamente sospechada asociación entre la vía de señalización de TGF- β y los AAT (71,72)

Muchos de los hallazgos fenotípicos del Síndrome de Loeys-Dietz (SLD) se solapan con los del SMF, siendo los más característicos la deformidad de la pared torácica, los pies planos, el paladar severamente arqueado y, el más significativo, el aneurisma de la raíz aórtica. Sin embargo, existen otras características típicas del SLD que no lo son en el SMF, como son la úvula bífida, la tortuosidad arterial cervical, y el hipertelorismo. Además, en casos más severos de SLD, se han descrito inestabilidad cervical, labio leporino y paladar hendido, así como craneosinostosis. Comparado con el SMF, las manifestaciones cardiovasculares son más severas y los aneurismas aórticos tienden a disecarse o romperse con diámetros menores y a edades más jóvenes. Además, los aneurismas aórticos no están limitados a la raíz aórtica o la aorta ascendente, y frecuentemente afectan a ramas provenientes de la aorta y a las arterias cerebrales.(72) Por otro lado, la *ectopia lentis*, un hallazgo muy específico de disfunción de la proteína fibrilina-1, es común en el SMF pero no se observa en el SLD.(51)

En el momento actual no hay criterios diagnósticos definidos, y la sola combinación de una mutación en uno de los genes reconocidamente relacionados con SLD junto con la presencia de aneurismas aórticos y/o disección debería ser suficiente para realizar el diagnóstico de SLD.(73) Hay que tener presente que el rango fenotípico es mucho mayor en el SLD que en el SMF. Es tan amplio que, de hecho, numerosas familias se han ido diagnosticando en sus múltiples generaciones de ADATH No Sindrómicas, y se ha descubierto con posterioridad que poseían mutaciones en *TGFBR1* y *TGFBR2*.(74) Estas y otras observaciones han llevado a ciertas controversias acerca de la nomenclatura diagnóstica de los pacientes con mutaciones en la vía de señalización del TGF- β .(75,76)

Las mutaciones causantes de enfermedad vascular en *TGFBR1* y *TGBR2* son exclusivamente de tipo *missense* y frecuentemente, pero no

exclusivamente, ocurren en el dominio quinasa de los receptores. No se han descrito delecciones importantes o mutaciones tipo *nonsense* que habrían predicho, al menos de forma teórica, una pérdida de la función proteica. De hecho, las delecciones en *TGFBR1* no causan enfermedad vascular y sí, en cambio, se asocian a la enfermedad de Ferguson-Smith, una enfermedad que cursa con epitelomas escamosos.(77) Ello ha llevado a deducir que el mecanismo por el cual estas moléculas ejercen su función reguladora es el de la "ganancia de función" o "dominancia negativa". A favor de ello, se ha demostrado que la señalización TGF- β , testada mediante la fosforilación de la proteína *smad2*, está paradójicamente incrementada en los tejidos de pacientes con SLD.(51)

Ciertas observaciones en análisis genéticos humanos y otros experimentos en modelos animales de SLD han ido corroborando esta paradoja. Por ejemplo, se han identificado mutaciones en *SMAD3* que causan un síndrome de AAT y hallazgos sistémicos, que incluyen hipertelorismo, úvula bífida, y osteoartritis de aparición temprana, también conocido como Síndrome de Aneurismas-Osteoartritis.(78) Se han descrito mutaciones en el gen *TGFB2* (que codifica la isoforma 2 de TGF- β) que son causantes de una patología con AAT que comparte rasgos fenotípicos con el SLD.(79,80) Más recientemente, mutaciones en el cercano gen *TGFB3* han demostrado ampliar el espectro y causar ADATH Síndromicos (81) con aneurismas de la raíz aórtica, tortuosidad arterial, pie equino varo y *pectus excavatum*. Las proteínas codificadas por *TGFB2*, *TGFB3*, y *SMAD3* son reguladores positivos indiscutibles de la vía de señalización de TGF- β canónica, y las mutaciones reportadas sugieren pérdida de función de la proteína relacionada. Además, los ratones con mutaciones de tipo delecciones en *TGFB2* o *SMAD3* mostraron un fenotipo de aneurisma independiente, y en los ratones con *Fbn1*^{C1039G/+} mostraron exacerbación del aneurisma cuando se combinó con *haploinsuficiencia* de *Smad4*.(13) Estos datos sugieren que la pérdida de potencia en la vía de señalización de TGF- β canónica se correlaciona con AAT. Un esquema de la de esta vía, con las posibles mutaciones mencionadas, puede encontrarse en la **Figura 8** (página 37).

En 2014 se propuso una nosología revisada, que estratificaba los subtipos de SLD (Tipos del 1 al 6) en función del gen afecto (**Tabla 5**). (82) En general puede decirse que el fenotipo arterial y aórtico en pacientes con

mutaciones en *SMAD2*, *TGFB2* y *TGFB3* parece ser menos agresivo que aquellos con mutaciones en *TGFBR1*, *TGFBR2* y *SMAD3*.(83,84)

Subtipo de SLD	Genes	Proporción
SLD tipo 1	<i>TGFBR1</i>	20-25%
SLD tipo 2	<i>TGFBR2</i>	55-60%
SLD tipo 3	<i>SMAD3</i>	5-10%
SLD tipo 4	<i>TGFB2</i>	5-10%
SLD tipo 5	<i>TGFB3</i>	1-5%
SLD tipo 6	<i>SMAD2</i>	1-5%
SLD = Síndrome de Loeyes-Dietz		

Tabla 5. Subtipos de Síndrome de Loeyes-Dietz (Adaptado de Meester et al.)(73)

Por otro lado, se han hallado mutaciones esporádicas *de novo* en el gen *SKI* que codifica a una proteína supresora de TGF- β , causante del síndrome de Shprintzen-Goldberg (SSG, OMIM N° 182212), que también se asocia a AAT.(85,86) En contraste con el SLD, la enfermedad aneurismática en el síndrome de Shprintzen-Goldberg parece no ser tan agresiva, y no se han reportado DAo. Además, experimentos sobre células provenientes de pacientes con SSG demuestran que existe una clara sobrerregulación de los eventos mediados por la vía de señalización de TGF- β , en contraste con las células de SLD que, como se ha expuesto, generalmente demuestran una pérdida parcial de la potencia de señalización a nivel celular.(85,87) *SKI* se une directamente con el dominio MH2 de *SMAD2* y *SMAD3*, desplazando al activador de la transcripción p300 y reclutando a mSin3A y a desacetilasas de las histonas.(88,89) Los complejos *SKI-SMAD* inhiben así la transcripción mediada por TGF- β . (85,86)

Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular

El Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) comprende un conjunto de enfermedades del tejido conectivo heterogéneas desde el punto de vista clínico y genético, caracterizadas por la presencia de anomalías cutáneas, ligamentosas y articulares, así como de vasos sanguíneos y de órganos internos. Las características más típicas son la hiper movilidad articular, la hiperextensibilidad cutánea y la fragilidad tisular.(73)

La primera nosología internacional de las enfermedades de tejido conectivo hereditarias se estableció en 1986, y los diferentes subtipos de SED estaban numerados (por ejemplo, el actualmente denominado SED Vascular era clásicamente el Tipo IV).(90) Sin embargo, la nosología de Villefranche, creada en 1997, reconocía 6 subtipos diferentes a los que se les denominó en función de sus características clínicas típicas.(91) La última nosología, propuesta en 2017, distingue 13 subtipos y enfatiza en la identificación molecular de las variantes causantes (**Tabla 6**).(92) Debe saberse que existe un solapamiento en cuanto a los hallazgos clínicos entre diferentes subtipos de SED, lo que hace que el diagnóstico sea particularmente difícil y resalta nuevamente la importancia de la confirmación diagnóstica molecular. Hasta un cuarto de los pacientes con SED muestran enfermedad aneurismática aórtica.(83) Los subtipos clásico y de hiper movilidad corresponden al 90% de los casos, mientras que el SED Vascular (SEDv) representa menos del 5% de los casos.(91)

Genéticamente, en todos los subtipos de SED, excepto el subtipo de hiper movilidad, se hallan mutaciones de genes que codifican colágenos fibrilares o genes involucrados en la modificación del colágeno. Basado en este mecanismo y la patogenia subyacente, los subtipos de SED se han reagrupado en *patologías de la estructura primaria de colágeno* (grupo A), *de la unión del colágeno* (grupo B), *de la estructura y función de la miomatriz* (interfaz entre músculo y matriz extracelular) (grupo C), *de la síntesis del glucosaminoglucanos* (grupo D), *de la vía del complemento* (grupo E) y *de los procesos intracelulares* (grupo F).(92)

Subtipo de SED	Patrón de Herencia	Gen	Características clínicas mayores
Grupo A: Patologías de la estructura primaria del colágeno y del procesado del colágeno			
SED clásico	AD	<i>COL5A1/ COL5A2</i>	Hiperextensibilidad de la piel, hipermovilidad de las articulaciones
SED vascular	AD	<i>COL3A1</i>	Piel delgada/translucente, apariencia facial característica, fragilidad vascular
SED con artrocalasia	AD	<i>COL1A1/ COL1A2</i>	Hipermovilidad de las articulaciones severa, luxación de cadera congénita, hiperextensibilidad de la piel
SED con dermatosparaxia	AR	<i>ADAMTS2</i>	Fragilidad cutánea extrema, hipermovilidad de las articulaciones leve, apariencia facial característica
SED cardiaco-valvular	AR	<i>COL1A2</i>	Defectos valvulares cardíacos severos, hiperextensibilidad de la piel, hipermovilidad de las articulaciones
Grupo B: Patologías del plegado del colágeno y de la unión del colágeno			
SED cifoescoliótico	AR	<i>PLOD1/ FKBP14</i>	Cifoesciosis, laxitud ligamentosa, hipotonía muscular
Grupo C: Patologías de la estructura y función de la miomatriz			
SED similar al clásico (classical-like EDS)	AR	<i>TNXB</i>	Hiperextensibilidad de la piel, hipermovilidad de las articulaciones, hematomas fáciles
SED miopático	AD/AR	<i>COL12A1</i>	Hipotonía muscular/atrofia, contracturas de articulaciones proximales, hipermovilidad de las articulaciones distales
Grupo D: Patologías de la biosíntesis de los glucosaminoglucanos			
SED espondilodisplásico	AR	<i>B4GALT7/ B3GALT6</i>	Estatura baja, hipotonía muscular, piernas arqueadas
SED musculocontractural	AR	<i>CHST14/ DSE</i>	Contracturas congénitas, características craneofaciales típicas, fragilidad cutánea
Grupo E: Patologías de la vía del complemento			
SED periodontal	AD	<i>C1R/C1S</i>	Periodontitis severa, falta de encías, placas pretibiales
Grupo F: Patologías de los procesos intracelulares			
SED espondilodisplásico	AR	<i>SLC39A13</i>	Estatura baja, hipotonía muscular, piernas arqueadas
síndrome de córnea fácil (Brittle Cornea Syndrome)	AR	<i>ZNF469/ PRDM5</i>	Cornea delgada, queratocono, escleras azules
Formas no resueltas de SED			
SED hipermóvil	AD	?	Hiperextensibilidad de la piel, hipermovilidad de las articulaciones, piel aterciopelada
AD = Autosómico dominante; AR = Autosómico recesivo; SED = Síndrome de Ehlers-Danlos			

Tabla 6. Subtipos de Síndrome de Ehlers-Danlos según la nosología de Villefranche de 2017 (Adaptado de Meester et al. y Malfait et al.(73,92)

La dilatación aórtica es característica del SED Vascular (SEDv). El SEDv es una enfermedad con herencia autosómica dominante causada por mutaciones en *COL3A1* (**Figura 8**). Se estima que su prevalencia varía entre 1:50000 y 1:100000,(84,93) y representa aproximadamente el 5% de los casos de SED.(94) El SEDv se caracteriza por anomalías cutáneas, articulares, y en los órganos huecos, y es el que peor pronóstico tiene de entre todos los SED, debido a la posibilidad de rotura arterial y de los órganos huecos.(93) Así, la rotura arterial con o sin aneurisma a una temprana edad es específica de este subtipo, afectando sobre todo a vasos abdominales de mediano calibre (arterias renales, iliacas, mesentéricas, hepáticas). También la aorta está involucrada con cierta frecuencia. En la **Figura 9** se observa un ejemplo de estos aneurismas en una paciente afecta. Además, otros criterios considerados mayores son las perforaciones espontáneas del colon sigmoide, y la formación de fístulas carótideo-seno cavernosas. (93,94) Otra característica, las roturas uterinas durante el tercer trimestre de gestación, conllevan de igual forma una mortalidad elevada.(84) Otros rasgos fenotípicos comunes son la facilidad para la aparición de hematomas y sangrados, acrogeria, una apariencia facial característica (ojos prominentes, labios finos, mejillas huecas, orejas sin lóbulos), neumotórax espontáneos, luxación congénita de cadera, hernia inguinal, queratocono, recesión gingival, etc. En contraste con el SED clásico, la hiper movilidad de las articulaciones y la hiperextensibilidad de la piel no son típicos del SEDv.(73)

Debido a esta fragilidad de los tejidos blandos, las intervenciones quirúrgicas se asocian a una elevada tasa de complicaciones.(93) Esto conlleva una diferencia importante respecto al SMF y SLD, en los que la experiencia quirúrgica es excelente.(95)

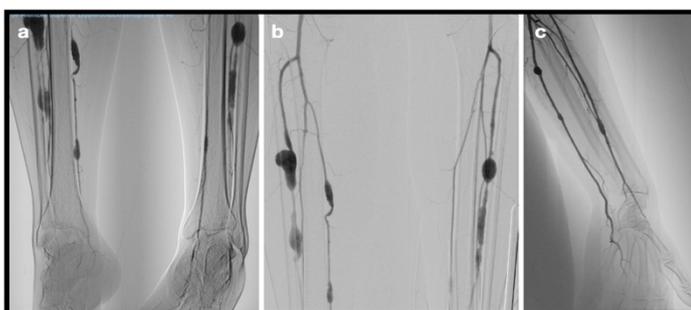


Figura 9. Múltiples aneurismas arteriales en arteriografía de miembros inferiores (a y b) y miembros superiores (c) de paciente mujer con diagnóstico de SEDv en seguimiento en nuestra Unidad de Aortopatías Hereditarias.

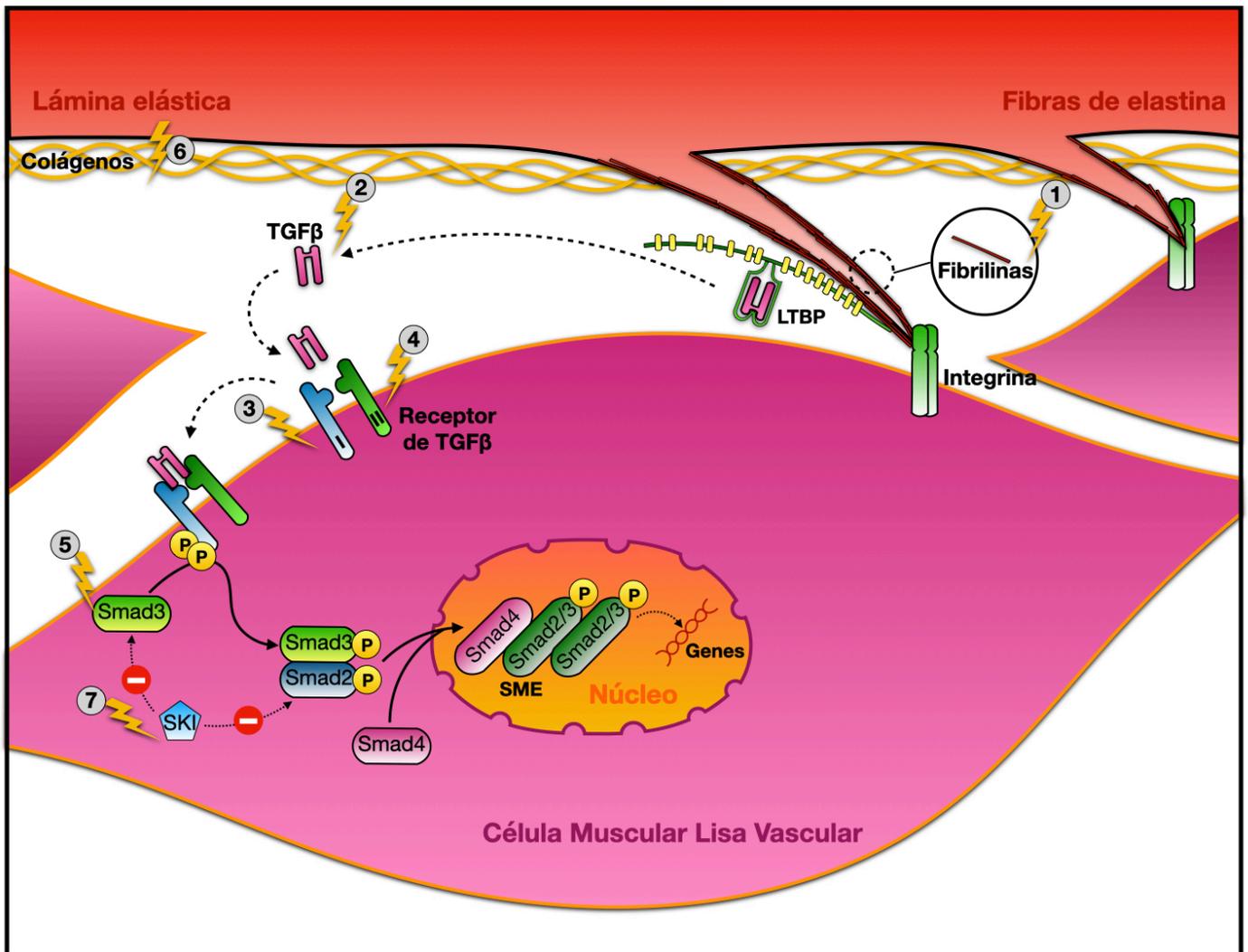


Figura 8. Esquema de la vía de señalización canónica de TGF-β en la célula muscular lisa vascular, y proteínas afectadas por las mutaciones genéticas causantes de ADATH Síndromicos mejor conocidos (Adaptado de Pinard et al).(50)

*El símbolo del **rayo** indica mutación en el gen correspondiente de la proteína señalada. El número indica el gen como sigue:

- 1** = Mutación en el gen codificante de FBN1
- 2** = Mutación en el gen codificante de TGFB2
- 3** = Mutación en el gen codificante de TGFB1
- 4** = Mutación en el gen codificante de TGFB2
- 5** = Mutación en el gen codificante de SMAD3
- 6** = Mutación en el gen codificante de COL3A1
- 7** = Mutación en el gen codificante de SKI

LTBP = Proteína de unión a TGF-β; **SME** = Elemento de unión de Smad.

b. ADATH No Sindrómicos

En contraste con los ADATH Sindrómicos, algunas familias presentan enfermedad aneurismática con herencia autosómica-dominante en varias generaciones, con pocas o ninguna manifestación extravascular. Si bien los ADATH Sindrómicos suelen ser causados por mutaciones en genes que codifican proteínas que se expresan en múltiples sistemas orgánicos, en los ADATH No sindrómicos los aneurismas y disecciones aórticos suelen ser consecuencia de defectos en proteínas con una funcionalidad específica únicamente en la aorta, generalmente en las células del músculo liso vascular (CMLV).

El primer defecto genético reportado en la familia de genes relacionados con la contracción del músculo liso fue *MYH11*, que codifica una isoforma de la miosina específica del músculo liso.(96,97) Esta molécula se expresa en las CMLV y en el músculo liso de útero e intestino. Los pacientes con mutaciones en este gen muestran típicamente AAT con una gran penetrancia, así como ductus arterioso persistente. La penetrancia es incompleta, pero los individuos portadores de alelos de *MYH11* anormales suelen mostrar al menos cierto aumento en la rigidez arterial, un hallazgo característico del tejido aneurismático.(98)

El siguiente gen identificado como causante de ADATH fue *ACTA2*, el locus que codifica la isoforma de la actina específica del músculo liso (actina de músculo liso α). Esta proteína es un componente bien conocido de las células musculares lisas, pero que también se expresa en otras células durante la inflamación y es además un objetivo transcripcional de la vía de señalización TGF- β . Los pacientes con mutaciones en *ACTA2* muestran vasculopatías diversas caracterizadas sobre todo por AAT. Otras anomalías cardiovasculares incluyen aneurismas cerebrales, infarto de miocardio y un tipo de malformación neurovascular que recuerda a la enfermedad de moyamoya.(99) En la vasculopatía asociada a *ACTA2*, parece que dependiendo del alelo que se encuentre afecto puede haber diferencias distintivas en cuanto a la severidad de la enfermedad.(67) En particular, las mutaciones de tipo *missense* en la arginina número 179 producen un síndrome severo asociado a múltiples anomalías congénitas, a la formación temprana de AAT y disección, y a midriasis congénita,(9,10) si bien la enfermedad aórtica severa, no se limita a esta y se han identificado niños con

disecciones aórticas y mutaciones en regiones diferentes.(68) Hasta el momento, las mutaciones en *ACTA2* descritas han sido *missense*, y no se ha asociado enfermedad vascular a deleciones o a mutaciones de tipo *nonsense* que pudieran llevar a pensar en un simple mecanismo de *haploinsuficiencia*. Así, el ratón knockout *Acta2^{-/-}* es viable con una longevidad normal, y las CMLV explantadas *Acta2^{-/-}* son hiperproliferativas.(69) El repertorio mutacional humano en *ACTA2* parece ser más congruente con un efecto dominante-negativo, pero se requerirá probablemente de experimentos genéticos más avanzados en modelos animales para confirmar o excluir formalmente un mecanismo de ganancia de función para estos alelos.

Trabajos subsiguientes han reforzado la importancia de la interacción actina-miosina en los AAT genéticamente mediados. Se han reportado mutaciones que conllevan la pérdida de función en *MYLK*, causantes de AAT en grandes familias con una herencia autosómica dominante.(35) *MYLK* codifica la quinasa de la cadena ligera de la miosina, un regulador positivo de la interacción actina-miosina, y las mutaciones predicen pérdida de función de este regulador. También una mutación recurrente en *PRKG1* (c.530G>A, p.Arg177Gln) ha sido recientemente descrita como causante de AAT.(36) La mutación parece desinhibir la actividad de la protein-quinasa dGMP-dependiente tipo 1. Dicha protein-quinasa dGMP-dependiente tipo 1 inhibe a la fosfatasa de la cadena ligera, y por tanto funciona como un regulador negativo de la interacción actina-miosina. Consecuentemente, la actividad PRK-1 aumentada resulta en una fosforilación reducida de la cadena ligera de la miosina y una inhibición de la interacción actina-miosina.

En resumen, las perturbaciones genéticas que tienden a disminuir la interacción actina-miosina, a través de la función reducida de la pareja actina-miosina (*ACTA2* o *MYH11*) o bien de sus reguladores (*MYLK* o *PRKG1*), en las CMLV tienden a causar AAT. Un esquema de todas ellas se halla en la **Figura 10**.

Existen otros locus genéticos identificados como probables causantes de ADATH No Sindrómicos. Un listado completo de los genes conocidos que causan ADATH, clasificados según su grado de evidencia hata 2019, se encuentra en la **tabla complementaria 1** del Anexo.

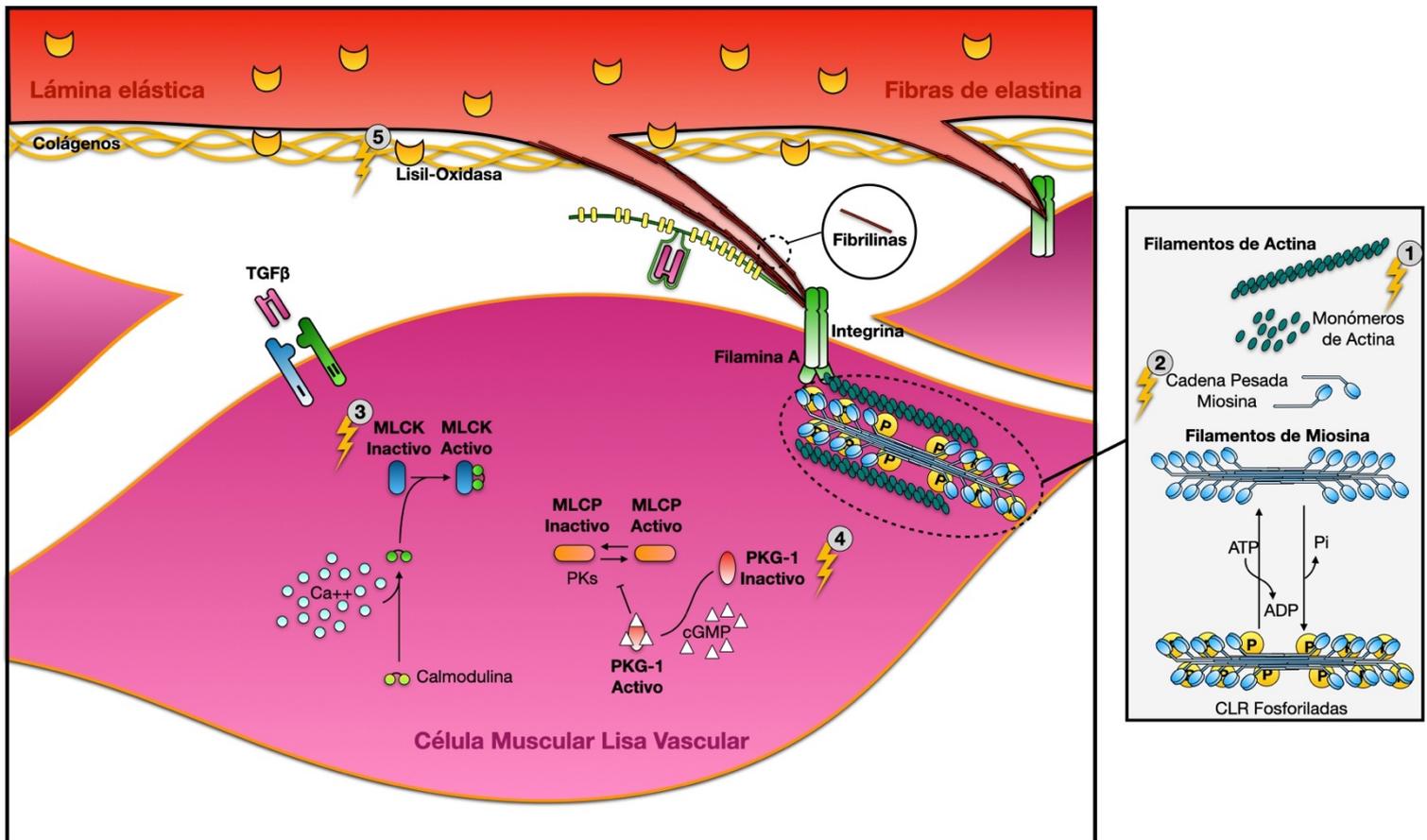


Figura 10. Esquema de varias de las proteínas de cuyas mutaciones genéticas son causantes de algunos de los ADATH No Sindrómicos (Adaptado de Pinard et al).(50)

* El símbolo del **rayo** indica mutación en el gen correspondiente de la proteína señalada. El número indica el gen como sigue:

1 = Mutación en *ACTA2*

2 = Mutación en *MYH11*

3 = Mutación en *MYLK*

4 = Mutación en *PKG1*

5 = Mutación en *LOX*

MLCP = Fosfatasa de la cadena ligera de la miosina; **MLCK** = Kinasa de la cadena ligera de la miosina; **SME** = Elemento de unión de Smad.

1.4. MANEJO GENERAL DE LOS ANEURISMAS DE LA AORTA TORÁCICA Y EL PAPEL DEL ESTUDIO GENÉTICO EN LA PREVENCIÓN DE SUS COMPLICACIONES

El primer paso en el manejo de pacientes con un aneurisma de aorta es el control de los factores de riesgo que pueden conllevar su disección o ruptura. Estos pacientes deberían recibir tratamiento para el control de la hipertensión arterial, de manera que se alcance la tensión arterial mínima tolerada, así como optimizar los niveles de lípidos y abandonar el hábito tabáquico, dado que los fumadores tienen unas tasas de expansión del aneurisma dos veces mayores que los no fumadores, así como tasas de disección más elevadas(100). Además, deberían dejar de realizar ejercicios isométricos como el levantamiento de pesas, así como evitar el consumo de cocaína y otros estimulantes, y manejar el estrés lo mejor que puedan. Los estresantes vitales pueden llevar a hipertensión aguda y cambios abruptos en la presión de la pared a lo largo del tiempo, afectando sobremanera a la expansión del aneurisma y aumentando el riesgo de disección. Las pacientes con aneurismas aórticos que se queden embarazadas requerirán una monitorización estrecha del diámetro aórtico, y un control de la presión arterial muy estricto.(6) En las enfermedades de la aorta torácica genéticamente mediadas (ADATH), la pérdida de las propiedades de mecanotransducción por parte de las unidades contráctiles de elastina en las células del músculo liso aórtico pueden ser favorecedoras de AATs y disecciones, y por ello en estos pacientes se debería tratar de una forma aún más agresiva la hipertensión arterial y el resto de factores de riesgo cardiovascular. Ello también incluye a los familiares portadores de los defectos genéticos, aun sin presentar importantes dilataciones aórticas. Asimismo, también se les sugiere evitar los ejercicios isométricos y los deportes de contacto.(50)

Tratamiento médico

Además de lo anterior, deberá valorarse la introducción de tratamiento médico. Ello comprende, sobre todo, los β -bloqueantes y los IECAs/ARA-II.(6) Las bases teóricas de ambos tratamientos se exponen en las siguientes líneas.

En los años 1960, Wheat et al demostraron que las disecciones se iniciaban y propagaban por la hipertensión y el estrés parietal pulsátil, incrementando la relación dp/dt .(101) Los β -bloqueantes disminuyen ambos,(102) y este es el mecanismo propuesto por el cual el propranolol disminuyó la disección en un modelo animal de aneurismas aórticos.(103) Los β -bloqueantes podrían asimismo prevenir las disecciones mediante la disminución en el número e intensidad de respuestas hipertensivas agudas que ocurren como respuesta a eventos emocionales o de ejercicio extremo.(104)

Basándose en estos y otros datos *ex vivo* y en animales, la inhibición β -adrenérgica fue estudiada en un ensayo aleatorizado de 70 pacientes con SMF: 32 fueron tratados con propranolol a una dosis titulada hasta una frecuencia cardíaca por debajo de 100 latidos/minuto durante el ejercicio o un aumento en el intervalo de tiempo sistólico del 30% (dosis media 212mg); los 38 pacientes en el brazo de control no fueron tratados con el fármaco. A pesar del mayor diámetro aórtico basal en el brazo de tratamiento (34.6cm vs. 30.2cm), el incremento medio del ratio aórtico fue 0.023cm/año en el grupo de tratamiento, comparado con 0.084cm/año en el grupo control ($p < 0.001$). (104)

En un estudio retrospectivo de 155 niños con SMF, a pesar de que presentaban mayores diámetros de la aorta a nivel de los senos de Valsalva (29.7mm vs. 27.3mm), aquellos que tomaron un β -bloqueante (predominantemente atenolol, menos frecuentemente nadolol o propranolol), presentaron pequeños pero estadísticamente significativos decrementos (0.16mm/año; $p < 0.05$) en la tasa de expansión comparada con los controles no tratados.(105)

Por ello, el uso de β -bloqueantes en los AAT se han convertido en el estándar para los pacientes con SMF, y bastante común entre los pacientes con otras formas de aneurismas de aorta torácicos. Sin embargo, un meta-análisis con 802 pacientes con SMF, provenientes de 5 ensayos clínicos no randomizados y un ensayo clínico randomizado, no hallaron diferencias en cuanto a DTA o rotura del AAT, cirugía cardiovascular o muerte, en función de si tomaban β -bloqueantes. Usando un modelo de efectos fijos, los β -bloqueantes parecían incluso causar cierto daño.(106) Así, algunos clínicos se muestran cautelosos en cuanto al uso β -bloqueantes, alegando además

que puedan llegar a disminuir la elasticidad aórtica o que aparte puedan causar potenciales efectos secundarios a largo plazo en individuos jóvenes.(3)

Como se ha visto, los ensayos seminales de los β -bloqueantes para los AAT se limitan a pacientes SMF. Aunque los aneurismas torácicos pueden aparecer en el contexto de varias enfermedades que conllevan degeneración media, los pacientes con SMF presentan una mayor expansión del aneurisma y una mayor prevalencia de disección, que ocurre además con diámetros menores que en otras patologías, lo que sugiere diferencias en cuanto a la fisiopatología, integridad del tejido o severidad de la enfermedad.(107)

Por otro lado, se ha investigado extensamente el uso de los antagonistas del receptor de la Angiotensina-II (ARA-II). Los ARA-II inhiben el TGF- β a través del bloqueo selectivo del receptor de la angiotensina-II AT1, sin efecto sobre AT2. Ratones con SMF portadores de mutaciones heterocigotas en C1039G de la Fibrilina-1, que mostraban basalmente mayor crecimiento aórtico que los ratones *wild-type*, cuando fueron tratados con propranolol, mostraron una expansión de la raíz aórtica más lenta que los tratados con placebo, pero mayor expansión que los *wild-type*. Sin embargo, el tratamiento con losartan resultó en el mismo diámetro aórtico, tasa de expansión de la raíz aórtica, grosor de la pared aórtica y arquitectura de las fibras elásticas que los controles *wild-type*, sugiriendo que el losartan corrige en cierta medida los cambios en la morfología aórtica característicos del SMF.(11)

Brooke *et al* (69) revisaron los registros de 18 pacientes pediátricos con SMF que habían recibido ARA-II durante más de un año (17 losartan y 1 irbesartan), a la vez que tomaban β -bloqueantes. Antes del tratamiento con ARA-II, la expansión media de la raíz aórtica fue de 3.54mm/año; después del inicio de los ARA-II, la tasa de expansión se redujo a 0.46mm/año ($p < 0.001$). Curiosamente, no hubo reducción significativa en las cifras de tensión arterial, sugiriendo la existencia de otro mecanismo para este efecto.(69) Otro estudio prospectivo no randomizado con 20 pacientes pediátricos halló que losartan redujo el tamaño de la raíz aórtica, y sugiere que el beneficio fue aún mayor cuando el tratamiento se introdujo a una temprana edad.(108) Por último, el ensayo COMPARE (Cozaar in Marfan patients Reduces Aortic Enlargement), un estudio randomizado y

multicéntrico que incluyó a 233 pacientes (de los 330 planeados) randomizados a losartan (n=116) o a no adición de tratamiento (n=117), la mayoría de los cuales tomaban ya previamente β -bloqueantes, demostró que tras más de 3 años de seguimiento la dilatación de la raíz aórtica fue de 0.77mm en el grupo de losartan, comparado con 1.35mm en el grupo control (p=0.014). El porcentaje de participantes con una raíz aórtica estable tras los 3 años del periodo del estudio fue del 50% en el grupo de losartan y 31% en grupo control (p=0.022), con un número necesario a tratar de 5.3 pacientes. Al igual que en estudios anteriores, el beneficio en el tamaño de la raíz aórtica no pareció tener relación con la reducción de la presión arterial.(59)

Pero, aunque esperanzadores, los beneficios de los ARA-II en el SMF no son del todo concluyentes. Así, algunos de los ensayos clínicos que han evaluado el losartan en pacientes con AAT no encontraron beneficios clínicos significativos comparado con el tratado grupo tratado con β -bloqueantes, como en el estudio Pediatric Heart Network, que comparó los efectos de atenolol y losartan en el crecimiento de la raíz aórtica tras 3 años,(57,70) y el ensayo LOAT (LOsartan vs ATenolol), que lo hizo tras más de 6 años (109). Otros, como el ensayo *Ghent Marfan Trial*, que evalúa losartan versus placebo en 174 pacientes con SMF que toman β -bloqueantes, se encuentran aún pendientes de publicación de resultados. (110)

Existen más dudas con respecto a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs). En un ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 17 pacientes con SMF que tomaban β -bloqueantes, la toma de perindopril durante 24 semanas resultó en similares diámetros de la raíz aórtica, y menores niveles de MMP-2 y de TGF- β .(111) Los IECAs bloquean la conversión de la angiotensina I a angiotensina II, en un nivel anterior al de la acción de los ARA-II, que bloquean selectivamente el receptor AT1 pero no el AT2. En un modelo de ratón de SMF, a dosis equivalentes, el IECA enalapril fue menos efectivo reduciendo el crecimiento de la Raíz aórtica que el losartan (p<0.0001). Ello podría ser debido al efecto protector de la señalización de AT2 en los AAT en el SMF, específicamente a través de la inhibición de ERK1/2 mediada por el receptor AT2(12), y los IECAs bloquean la señal de tanto AT2 como de AT1. El beneficio de enalapril en el modelo animal fue comparable al de propranolol en un estudio previo por el mismo grupo.(11)

Finalmente, se han postulado otros enfoques farmacológicos. En un análisis retrospectivo de 649 pacientes con AAT, 147 que tomaban estatinas fueron comparados con los 502 que no las estaban tomando. Después de 3.6 años, menos pacientes que tomaban estatinas alcanzaron el *endpoint* combinado de muerte, ruptura aórtica, disección o reparación, pero el diámetro del aneurisma no se vio afectado.(112) En otro análisis retrospectivo de 1560 pacientes con AAT, los 369 (24%) que tomaban estatinas tuvieron menores tasas de DTA, rotura, muerte relacionada con la cirugía o requerimiento de cirugía en aquellos con aneurismas de la aorta ascendente, arco aórtico y aorta descendente, pero no en aneurismas de la raíz aórtica.(113) Por otro lado, en ratones la doxiciclina previno la formación de aneurismas a través de la inhibición de MMP-2 y MMP-9, y estudios humanos han sugerido algún tipo de beneficio para los aneurismas aórticos abdominales, pero no los torácicos.(107,114,115)

Seguimiento y cirugía profiláctica

Además del tratamiento médico, es crucial en el manejo de los pacientes con AAT el estrecho seguimiento del diámetro aórtico y, cuando llega a un punto crítico, la remisión a cirugía con vistas a una intervención profiláctica, antes de que sucedan las posibles complicaciones, rotura y DAo.

Independientemente de las dimensiones aórticas, los pacientes sintomáticos deberían someterse a cirugía. En los asintomáticos, el tamaño del aneurisma es el principal determinante de la necesidad de intervención.(6)

Gott *et al* (56) describieron a 675 pacientes con SMF sometidos al reemplazo de la raíz aórtica provenientes de 10 centros quirúrgicos, entre 1968 y 1996. La mortalidad post-operatoria a los 30 días fue del 1,5% para aquellos que se sometieron a una reparación electiva (n=455), 2,6% para la reparación urgente (n=117) y 11,7% para la reparación emergente (n=103). Comparado con la reparación electiva, el hazard ratio (HR) para muerte en la reparación urgente fue de 7,40 (IC al 95%: 2,84 a 19,30; p<0,001). Para los 103 pacientes que se sometieron al reemplazo emergente de la raíz aórtica en las 24 horas siguientes a la consulta, las indicaciones fueron disección aguda (n=73), disección crónica (n=9), dolor torácico, diámetro del aneurisma >7cm, o clase funcional de la New York Heart Association III o IV.

Entre los 202 pacientes con DAo aguda o crónica, cerca de la mitad tuvieron diámetros aórticos $\leq 6,5\text{cm}$. La mortalidad a los 30 días después de la disección aórtica aguda fue del 9,1%. A la luz de estos datos, los autores concluyeron que la cirugía debería llevarse a cabo de forma electiva cuando el diámetro de la raíz es “bastante por debajo” de 6,5cm para reducir la mortalidad quirúrgica.(56)

Elefteriades et al. describieron un aumento significativo del riesgo de rotura o DAo en presencia de diámetros aórticos $>6\text{cm}$ en la aorta ascendente (**Figura 11**) y $>7\text{cm}$ en la descendente. Con estas dimensiones, la probabilidad de rotura o disección de los AAT fue del 31%. Por encima de estas dimensiones críticas, el riesgo de muerte asociada a cirugía (2,5%) fue menor que el riesgo de complicaciones relacionadas con la rotura, la DAo o la muerte (14,1%).(116–118)

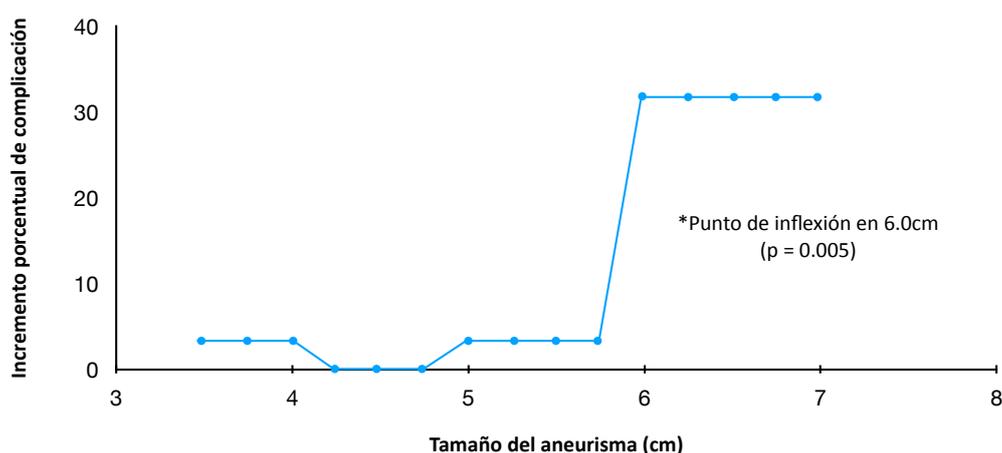


Figura 11. Efecto del tamaño del aneurisma de la aorta ascendente en el riesgo de complicaciones (Modificado de Elefteriades et al.)

Por estas razones, las sociedades científicas han acordado un límite de 5,5cm para la remisión a cirugía electiva en pacientes con raíces aórticas y/o aortas ascendentes dilatadas, basándose en los riesgos relativos de las complicaciones quirúrgicas, rotura, disección y muerte.(2,42,119) (**Tabla 7**) Sin embargo, no ha de olvidarse que las DAo podrían aparecer también con diámetros menores. De hecho, los investigadores del estudio IRAD hallaron que el diámetro medio de la aorta ascendente fue de 5,3cm en 591 pacientes con disecciones tipo A entre 1996 y 2005, y 349 (50%) pacientes tuvieron diámetros menores de 5,5cm. Los predictores independientes de disección en estos diámetros $<5,5\text{cm}$ incluyeron el antecedente de hipertensión, el dolor

irradiado y la avanzada edad. La mortalidad total del 27% no se relacionó de forma estadísticamente significativa con el diámetro aórtico.(60)

La mayoría de los AAT se descubren incidentalmente en un estudio de imagen solicitado por otra indicación. Una vez que el AAT es identificado, sin embargo, es prudente evaluar toda la aorta torácica y abdominal al menos en una ocasión con vistas a excluir la presencia de aneurismas adicionales, ya que pacientes con un aneurisma aórtico tienen un riesgo mayor de aneurismas en otros lugares además de en la aorta. Posteriormente, se recomienda continuar la vigilancia mediante imagen y monitorizar el tamaño del aneurisma y su tasa de crecimiento. Para un AAT identificado *de novo*, la repetición de técnicas de imagen se realiza habitualmente en intervalos de 6 meses, para excluir el rápido crecimiento. Posteriormente, el seguimiento suele realizarse anualmente. En general, los AAT idiopáticos tienen una tasa de crecimiento de alrededor del 0,25-0,5mm/año, pero esa tasa depende de la localización, tamaño y etiología del aneurisma. Una vez que se ha establecido que el paciente presenta una muy baja tasa de crecimiento, es razonable reducir la frecuencia de seguimiento a cada 2-3 años.(120)

Para las válvulas aórticas bicúspides con raíz aórtica dilatada, las guías recomiendan cirugía cuando la raíz aórtica es de 5,5cm o más, siendo recomendaciones similares a las realizadas para los pacientes sin válvula bicúspide (Clase I, Nivel de Evidencia C). Para válvulas bicúspides con riesgo adicional de disección (historia familiar o crecimiento rápido), la recomendación de cirugía se realiza cuando la raíz aórtica es mayor de 5,0cm. (42,119) (**Tabla 7**) Antes de la aparición de estas guías actualizadas, había un considerable debate acerca del punto de corte apropiado para la remisión a cirugía de los pacientes con válvulas aórticas bicúspide.(121-124) En defensa del límite más elevado de 5,5cm, los autores citan las bajas tasas de disección en válvulas bicúspides, la pobreza en los datos acerca del grado de dilatación aórtica ante el cual el riesgo de disección aumenta sustancialmente, y la variabilidad del nivel aórtico (senos de Valsalva vs. Aorta ascendente) al cual ocurre la dilatación en las válvulas bicúspides.(42,119)

A los pacientes con SMF debería realizárseles un ecocardiograma transtorácico para estudiar la raíz aórtica y la aorta ascendente, y después un ecocardiograma de seguimiento después de 6 meses. Si el diámetro de la raíz aórtica es estable, los pacientes deberían recibir una técnica de imagen

anual hasta que el diámetro alcance $\geq 4,5\text{cm}$ o cambie significativamente, tras lo cual imagen más frecuente estaría recomendada. Un límite de $5,0\text{cm}$ es el diámetro recomendado para intervención quirúrgica, o menor ($4,5\text{cm}$) si existen factores de riesgo asociados (antecedentes familiares de DAA con diámetros menores, crecimiento rápido, reemplazo valvular aórtico concomitante o deseo de embarazo). (**Tabla 7**)

	AORTA TORÁCICA ASCENDENTE	ARCO Y AORTA TORÁCICA DESCENDENTE
Diámetro $\geq 60\text{mm}$		Indicación para población general
Diámetro $\geq 55\text{mm}$	Indicación para población general	<ul style="list-style-type: none"> • Aneurismas susceptibles TEVAR • Aumento $>5\text{mm/año}$
Diámetro $\geq 50\text{mm}$	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Marfan y otras alteraciones genéticas • Válvula aórtica bicúspide con factores de riesgo • Válvula aórtica tricúspide con insuficiencia $>$ligera • Aumento de diámetro aórtico $> 5\text{mm/año}$ 	
Diámetro $\geq 45\text{mm}$	Síndrome de Marfan con alguna de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Familiares 1^{er} grado con disección o rotura aórtica • Relación diámetro aórtico/superficie corporal $>2,75\text{cm/m}^2$ • Aumento de diámetro aórtico $>5\text{mm/año}$ • Indicación simultánea de RVAo (VAB) • Previsión de embarazo* 	
Diámetro $\geq 40\text{mm}$	Sdme de Loeys-Dietz con historia de disección familiar (menor nivel de evidencia)	
* Las guías de la AHA recomiendan, si SMF y deseo de embarazo, límite en $\geq 40\text{mm}$.(125) Otras situaciones específicas: <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Loeys-Dietz sin historia familiar de disección: No hay recomendaciones firmes. • Aneurismas y Disecciones de la Aorta Torácica Hereditarias No Síndrómicas: No hay datos específicos, y se recomienda ajustar el manejo según lo acontecido en la historia familiar. 		

Tabla 7. Recomendaciones de las Guías Europeas de 2014 para la indicaciones de cirugía electiva en la dilatación aórtica torácica según diámetro y localización.(42)

Los pacientes con Síndrome de Loey-Dietz deberían tener un estudio por imagen completo en el momento del diagnóstico y a los 6 meses. Además, deberían realizarse una resonancia magnética nuclear de todo el sistema circulatorio, desde región cerebrovascular hasta la pelvis. No existe recomendaciones firmes acerca del límite para la intervención quirúrgica, y las guías refieren que esta debería ajustarse al paciente, en función de los hallazgos en el resto de los segmentos vasculares y la historia familiar de eventos vasculares.(42,119)

Los individuos con otras mutaciones que predisponen a la formación de aneurismas de aorta y/o disección (Ehlers-Danlos, ADATH No Síndrómicos), deberían tener un estudio completo por imagen en el momento del diagnóstico y a los 6 meses, y se indica cirugía según los eventos vasculares acontecidos en sus familiares directos.(42,119)

Sin embargo, el incremento en el conocimiento de la genética en los pacientes con ADATH tanto Síndrómicos como No Síndrómicos, así como la mejor caracterización fenotípica de los mismos, ha llevado a numerosos autores a proponer diferentes límites para cirugía basándose, no sólo en el grupo clínico al que pertenecen, sino también en el gen alterado básalmente que predispone a la enfermedad (**Figura 12**). (126-130)

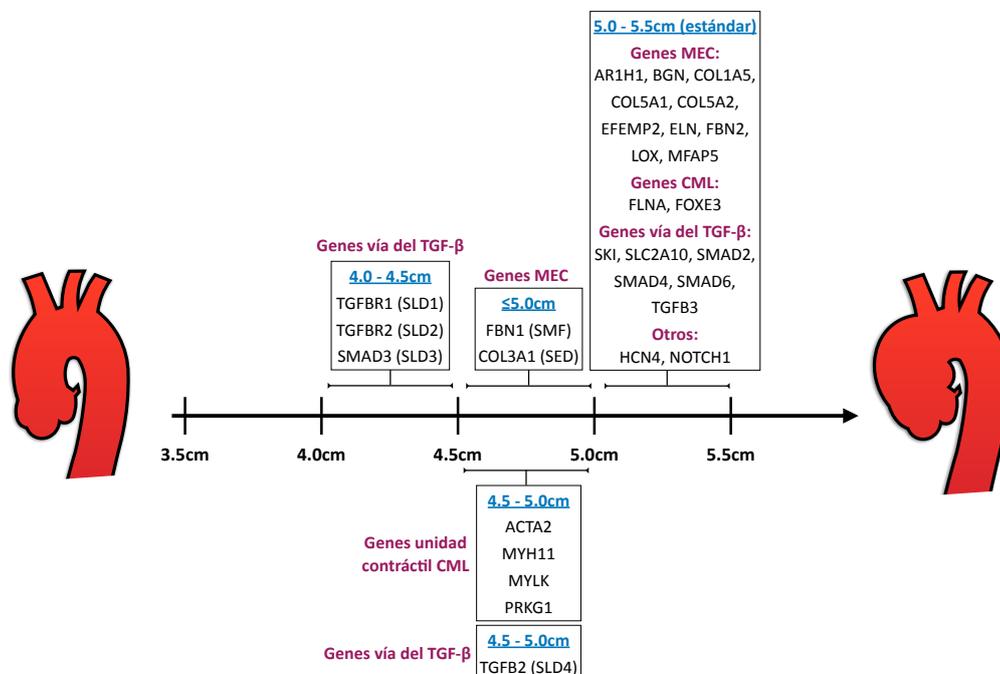


Figura 12. Cirugía profiláctica según genética (Adaptado de Vinholo *et al*)

CML = Célula del músculo liso; **MEC** = Matriz extracelular; **SED** = Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular; **SLD** = Síndrome de Loey-Dietz; **SMF** = Síndrome de Marfan.

Como se ha explicado, la reparación abierta es el tratamiento estándar para los pacientes con AAT del segmento ascendente, sin tener cabida en la actualidad las técnicas endovasculares. Sin embargo, hay cierta controversia acerca del tipo de tratamiento quirúrgico de la raíz aórtica, existiendo un considerable número de opciones (**Figura 13**).

La finalidad de la cirugía es sustituir la raíz aórtica, preservando o sustituyendo la válvula aórtica. La técnica de Bono-Bentall ha sido considerada clásicamente como el *gold-standard* en el tratamiento de estos pacientes. Consiste en reemplazar la raíz y la válvula aórtica con un injerto compuesto, formado por un injerto vascular de *dacron* (recto o con morfología que remeda a los senos de Valsalva) y una prótesis valvular, debiendo reimplantarse las arterias coronarias al injerto vascular de *dacron*.(131) Diversas variaciones técnicas (inclusión vs. interposición, *button technique*, modificaciones de Cabrol o Svensson) han ido surgiendo con el paso de los años intentando reducir las complicaciones precoces (sangrado, oclusión coronaria) y tardías (pseudoaneurismas anastomóticos) de la misma, siendo la más utilizada actualmente el Bentall por interposición con anastomosis de las coronarias en pastillas (*button technique*). En pacientes jóvenes se suelen implantar prótesis mecánicas, mientras que en los de mayor edad o con contraindicaciones a la anticoagulación se emplean prótesis biológicas. Los resultados inmediatos y a largo plazo de la técnica son muy buenos. No obstante, los resultados empeoran considerablemente cuando la cirugía se realiza de forma emergente en el contexto de una disección aórtica.(132,133)

La morbilidad de los pacientes a largo plazo se ve condicionada en gran medida por el hecho de ser portadores de una prótesis valvular. Es por ello que en los últimos años han surgido técnicas que intentan preservar la válvula aórtica nativa, que se reimplanta al injerto vascular de *dacron*. Estas son las conocidas como *cirugías preservadoras de la válvula* o *valve-sparing techniques*, con básicamente dos variantes: la *reimplantation technique* o *cirugía de David* y la *remodelling technique* o *cirugía de Yacoub*; en ambos casos se talla la raíz aórtica eliminando los senos de Valsalva y la válvula se sutura a una prótesis de *dacron*. En el David la prótesis de *dacron* embute la válvula por fuera hasta el plano del anillo y la válvula se reimplanta al tubo por dentro; se puede emplear un injerto de *dacron* recto o con senos de Valsalva (David I) o dos tubos de *dacron* de distinto diámetro para recrear

unos neosenos (David V).(134,135) En el Yacoub, el injerto de *dacron* se recorta remedando los senos de Valsalva y el injerto se sutura a los remanentes de tejido aórtico que quedan junto a la inserción de los velos (Figura 13). La técnica de David es la que más adeptos tiene dentro de la comunidad quirúrgica ya que teóricamente estabiliza mejor el anillo valvular, aunque hay cirujanos que preconizan el uso de la técnica de Yacoub asociada a maniobras de estabilización

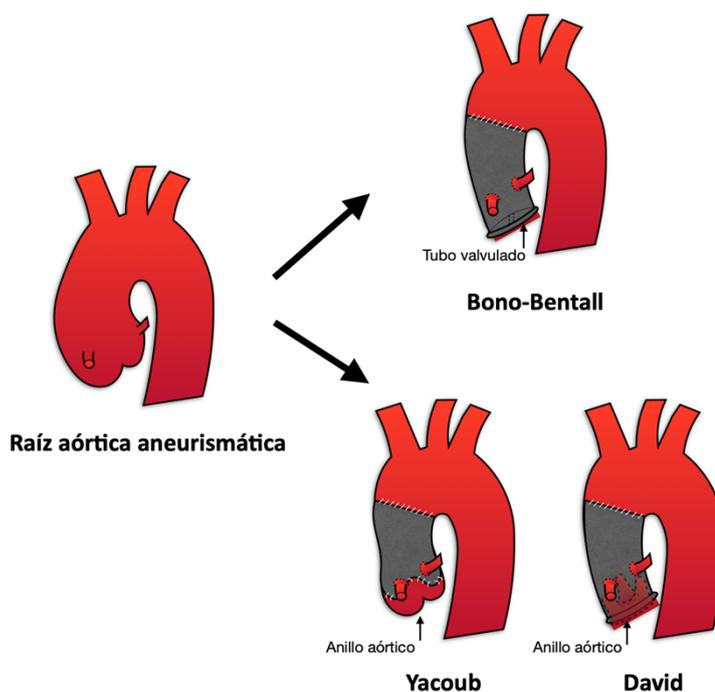


Figura 13. Tipos de reparación quirúrgica de la raíz aórtica: Sustitución por tubo valvulado con prótesis aórtica mecánica o biológica (arriba) y técnicas de *valve-sparing* o de preservación valvular (abajo).

anular (anuloplastias con sutura o con anillos externos), pues esta técnica preserva mejor la funcionalidad de la raíz aórtica.

La cirugía preservadora puede realizarse tanto cuando la válvula aórtica es competente en el momento de la intervención como cuando no lo es, aunque en este último caso, especialmente si la regurgitación es muy antigua, en ocasiones finalmente no es posible preservar la válvula. Esto se debe a la intensa elongación que pueden presentar los velos, con tejido muy fino y friable e incluso con grandes fenestraciones, al estar sometidos a una gran tensión mecánica durante un largo periodo de tiempo.(135)

Los resultados inmediatos de estos procedimientos son similares a los de la cirugía de Bentall, aunque su dificultad técnica es muy superior, por lo que sólo se emplean en centros de referencia. Los resultados a largo plazo también son excelentes, con libertad de regurgitación valvular aórtica significativas y de reoperación superiores al 90% a los 10 años.(136,137) Dados estos buenos resultados a largo plazo, en muchos centros las cirugías tipo *valve-sparing* se han convertido en el nuevo *gold-standard* para los pacientes con Síndrome de Marfan.(135,138)

1.5. INTERPRETACIÓN DEL ESTUDIO GENÉTICO

La interpretación de los resultados de los análisis genéticos es compleja y puede evolucionar con el tiempo. Como se ha visto anteriormente, la American College of Medical Genetics (ACMG) desarrolló definiciones estandarizadas para la interpretación de las variantes halladas, siendo clasificadas en cinco categorías: patogénicas, probablemente patogénicas, variantes de significado incierto (VUS, por sus siglas en inglés), probablemente benignas o benignas.(139) Una variante se clasifica según el peso de la evidencia acumulada que apoya su asociación con la enfermedad. Esta evidencia puede ser extraída de datos poblacionales (la ausencia o frecuencia de la variante en las bases de datos poblacionales), datos funcionales (evidencia experimental que demuestre el efecto deletéreo de la variante en modelos *in vitro* o *in vivo*), evidencia computacional (análisis *in silico* que apoyen el efecto deletéreo basado en el tipo de la variante y la conservación entre especies), y datos familiares (segregación de la variante en familiares afectados). Sin embargo, la interpretación precisa también requiere conocimiento específico de cada gen, incluyendo el entendimiento de los mecanismos moleculares de la patología y el reconocimiento de los dominios funcionales de interés en cada gen.(140)

Las variantes patogénicas y probablemente patogénicas se consideran resultados positivos que confirman un diagnóstico y pueden usar para el análisis familiar “en cascada”. Las VUS son variantes en las que hay evidencia insuficiente o conflictiva acerca de la posible relación con la enfermedad. Estas variantes no confirmarían el diagnóstico ni se usarían para el análisis en cascada. Sin embargo, este análisis genético en los familiares afectados podría determinar si la variante se segrega con la enfermedad en una familia. Las variantes probablemente benignas o benignas no son consideradas como causantes de la enfermedad y podrían no ser incluidas en los informes del laboratorio. Es importante indicar que las interpretaciones de las variantes son dinámicas; las variantes podrían ser reclasificadas a medida que se dispone de nueva información, lo que podría modificar ciertas recomendaciones a los pacientes y sus familias. *ClinVar* es una base de datos accesible públicamente de las clasificaciones de las variantes que facilita la forma de compartir los datos entre laboratorios, investigadores y otras entidades, sirviendo como una herramienta útil a la hora de investigar los

cambios y la consistencia de la interpretación de las variantes.(141) Finalmente, un resultado negativo no elimina la posibilidad de una etiología genética, dada la posibilidad de la existencia de variantes en genes relacionados con ADATH indetectables por los análisis estándar (por ejemplo, algunas variantes intrónicas muy profundas) o de variantes en genes que todavía no se conoce estén asociados a ADATH. Además, ha ido quedando cada vez más patente que algunos pacientes con formas aparentemente monogénicas de enfermedades cardiovasculares en realidad expresan formas poligénicas no detectables por los análisis genéticos rutinarios. (142)

2. JUSTIFICACIÓN

Los aneurismas de la aorta torácica (AAT) son comúnmente asintomáticos y permanecen frecuentemente sin diagnosticar hasta que surgen complicaciones catastróficas como la rotura o la disección aórticas, que conllevan una muy elevada mortalidad. Así, las muertes prematuras derivadas de estas podrían ser prevenibles si los individuos en riesgo fueran identificados y se iniciara precozmente un manejo adecuado del AAT, mediante un seguimiento más exhaustivo, un inicio temprano de tratamiento médico y una remisión a tiempo a cirugía profiláctica de la aorta torácica enferma.(51)

En la actualidad, se conoce que ciertas variantes genéticas predisponen a patología de la raíz aórtica y la aorta ascendente, en lo que denominamos Aneurismas y Disecciones de la Aorta Torácica Hereditarios (ADATH). Por tanto, el estudio genético y el hallazgo de estas variantes puede ser de utilidad, ya hoy en día, para identificar a los individuos en riesgo.(143) Hipotetizamos que la creación de una consulta específica de Aortopatías Hereditarias favorece la correcta identificación de estos pacientes en riesgo, implementando de una forma más completa pero eficiente el análisis genético, un pilar fundamental en su diagnóstico. Asimismo, y no menos importante, permite el correcto despistaje de los familiares de primer grado, descartando el riesgo con un mayor grado de fiabilidad.

Por otro lado, las ADATH han sido clásicamente consideradas como Síndrómicas (el AAT o disección aparece como parte de un conjunto de hallazgos clínicos provenientes de varios sistemas, como ocurre en los Síndromes de Marfan, de Loeys-Dietz o de Ehlers-Danlos tipo Vascular) o No-Síndrómicas (el AAT aparece como un hallazgo aislado). Sin embargo, en los últimos años la distinción entre ambos ha ido progresivamente difuminándose, al demostrarse una muy amplia variabilidad fenotípica en muchas de las variantes descubiertas. Así, existe un buen número de pacientes bajo sospecha de ADATH (son pacientes jóvenes con un AAT establecido, o familiares de primer grado de individuos con eventos aórticos o con diagnóstico establecido de ADATH) que no presentan hallazgos clínicos definitivos más allá de los puramente cardiovasculares, integrándose, por tanto y al menos de forma inicial, en el subgrupo de ADATH No Síndrómicos.

Postulamos que un número de estos presentan variantes en genes clásicamente asociados a ADATH Síndrómicos, pero con poca expresión fenotípica extravascular. El análisis genético permitiría por tanto afinar en el diagnóstico e incluirlos en patologías tradicionalmente consideradas como ADATH Síndrómicas, de las cuales se dispone de una mayor evidencia científica con pronósticos y recomendaciones de práctica clínica mejor definidas. Además, en aquellos pacientes con ADATH No Síndrómicos y variantes en otros *loci* distintos, resulta fundamental comunicar sus correlaciones fenotipo-genotipo y así ayudar a incrementar el grado de conocimiento de estas patologías.

Por último, incluso dentro de los tipos ADATH mejor estudiados hasta el momento, existen dudas acerca de si el resultado en el análisis genético podría conferir información más allá de la diagnóstica, por ejemplo, aportando datos de utilidad pronóstica. El síndrome de Marfan (SMF) es el ejemplo más conocido de ADATH Síndrómica,(144) y el más frecuentemente encontrado en la práctica diaria, con una prevalencia reportada de 6,5 por 100000 habitantes.(145) Las mutaciones en el gen *FBN1* se hallan en más del 90% de los casos de SMF,(146) motivo por el que el hallazgo de una variante patogénica en este gen fue añadido a los Criterios modificados de Gante de 2010 para el diagnóstico de SMF.(62) Pero además de su utilidad diagnóstica, recientemente se ha propuesto que el tipo de variante de *FBN1* podría incluso condicionar el pronóstico de estos pacientes.(147,148) Así, hipotetizamos que el tipo de variante en *FBN1* podría asociarse a determinados fenotipos, correspondientes a formas más agresivas de la enfermedad desde el punto de vista cardiovascular.

3. HIPÓTESIS

1. La creación de una consulta específica de Aortopatías Hereditarias puede ayudar en la correcta identificación de los pacientes en riesgo de presentar Aneurismas y Disecciones de la Aorta Torácica Hereditarios (ADATH), así como permitir el correcto despistaje de los familiares de primer grado, implementando de una forma efectiva el análisis genético.

2. El análisis genético permite precisar el diagnóstico de pacientes con sospecha de ADATH que presentan escasa expresión fenotípica extravascular (sospechándose por tanto ADATH No Sindrómicas). Así, el hallazgo de variantes en genes clásicamente asociados a ADATH Sindrómicos, podría permitir clasificarlos en entidades clínicas de las que se dispone de una mayor evidencia científica con pronósticos y recomendaciones de práctica clínica mejor definidas en la actualidad.

3. En el análisis genético, el tipo de variante hallada en el gen *FBN1*, cuya alteración se asocia al Síndrome de Marfan, podría relacionarse con el grado afectación cardiovascular de los pacientes portadores. Así, determinadas variantes podrían determinar fenotipos "más agresivos" de la enfermedad desde el punto de vista cardiovascular, con más frecuente aparición de eventos aórticos.

4. OBJETIVOS

1. Objetivo general: Investigar la relevancia que el estudio genético posee tanto para el diagnóstico de los pacientes con Aneurismas y/o Disecciones de la Aorta Torácica Hereditarios (ADATH) -y su utilidad para descartar pacientes no afectos-, como para determinar el manejo clínico de los mismos en función de las relaciones genotipo-fenotipo.

2. Objetivo principal: Hallar la prevalencia del hallazgo de variantes genéticas de interés en los estudios genéticos realizados a los pacientes que han sido estudiados en una consulta de Aortopatías Hereditarias. Además, determinar el número de familiares de primer grado cuyo resultado genético ha contribuido al despistaje de la enfermedad.

3. Objetivos secundarios:

a) Resumir las variantes genéticas, y establecer una precisa asociación genotipo-fenotipo, en una amplia población de pacientes con sospecha inicial de ADATH No Sindrómicos, es decir, sin rasgos fenotípicos extra-vasculares definitorios para ADATH Sindrómicos. En el mismo sentido, determinar el porcentaje de pacientes en los que se obtienen variantes genéticas clásicamente asociadas a los ADATH Sindrómicos.

b) Estudiar la posible relación entre el tipo de variantes en el gen *FBN1* y la aparición de eventos aórticos en los pacientes con Síndrome de Marfan.

5. METODOLOGÍA

DISEÑO, POBLACIÓN Y MUESTRA

Estudio de cohortes retrospectivo unicéntrico en el que se incluyeron todos los pacientes estudiados en la consulta de Aortopatías Hereditarias de un hospital de tercer nivel entre septiembre de 2010 y diciembre de 2020. Se estableció un punto de corte en octubre de 2016, con vistas a explorar la resolución del Objetivo Secundario B (*Estudiar la posible relación entre el tipo de variantes en el gen FBN1 y la aparición de eventos aórticos en los pacientes con Síndrome de Marfan*), al considerarse la *n* de pacientes en este subgrupo suficiente para ello.

Así, para el Objetivo Principal se incluyen el total de pacientes estudiados en esta consulta en el período de estudio, con o sin estudio genético solicitado.

Para el Objetivo Secundario A (*Resumir las variantes genéticas, y establecer una precisa asociación genotipo-fenotipo, en una amplia población de pacientes con sospecha inicial de ADATH No Sindrómicos, es decir, sin rasgos fenotípicos extra-vasculares definitorios para ADATH Sindrómicos*), se seleccionaron los pacientes a los que se les solicitó estudio genético y no presentaban manifestaciones extravasculares que les hicieran cumplir criterios definitivos para algún ADATH Sindrómico concreto, es decir, aquellos cuya sospecha inicial era ADATH No Sindrómico.

En el Objetivo Secundario B (*Estudiar la posible relación entre el tipo de variantes en el gen FBN1 y la aparición de eventos aórticos en los pacientes con Síndrome de Marfan*), se incluyó a los pacientes con sospecha inicial de ADATH, sobre todo Síndrome de Marfan (SMF) y que presentaron variantes en el gen *FBN1*, hasta Octubre de 2016.

Un resumen de los objetivos y población de estudio en función de los mismos se encuentra en la **Figura 14**.

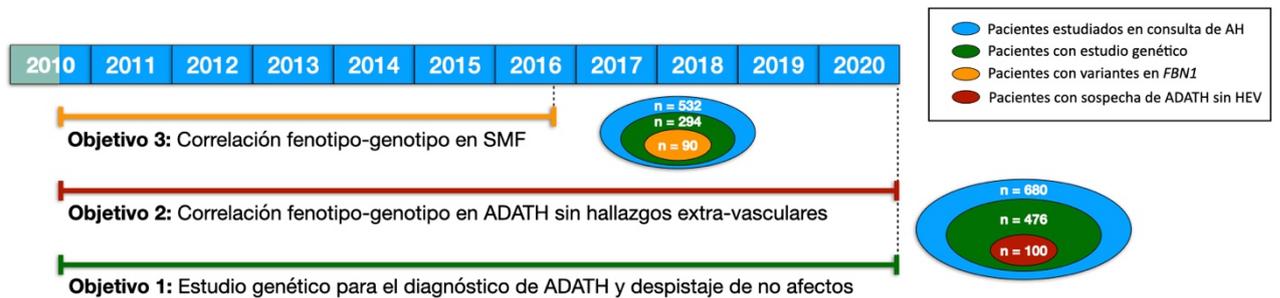


Figura 14. Objetivos y población de estudio.

ADATH = Aneurismas y/o disecciones de la aorta torácica hereditarios; **AH** = Aortopatías hereditarias; **HEV** = Hallazgos extra-vasculares; **SMF** = Síndrome de Marfan.

Protocolo de Consulta de Aortopatías Hereditarias

La práctica clínica habitual consistió en una primera consulta en que se llevó a cabo una minuciosa historia clínica y exploración física con el objeto de hallar datos clínicos clásicamente asociados a ADATH Síndrómicas, y se realizó un ecocardiograma transtorácico. Tras esta primera aproximación, se extrajo una muestra sanguínea o de saliva para análisis genético a aquellos pacientes que presentaban: diámetros aórticos ajustados a tamaño corporal y edad superiores a la normalidad ($Z\text{-score} \geq 2$) a edades jóvenes en ausencia de otros factores de riesgo, diámetros elevados junto con otros rasgos fenotípicos clásicamente asociados a ADATH síndrómicas o junto con historia familiar de eventos aórticos o de muerte súbita, o bien eran familiares de primer grado de pacientes con alguna de las características anteriores o de los que ya se conocía una variante genética posiblemente asociada a aortopatía.

VARIABLES

Síndrome de Marfan

El diagnóstico definitivo de Síndrome de Marfan (SMF) se realizó atendiendo a los criterios modificados de Gante. Esto es, quedó establecido en presencia de antecedentes familiares de SMF ante el hallazgo de: 1) *ectopia lentis* o 2) dilatación de la raíz aórtica (Z-score ≥ 2 en mayores de 20 años, ≥ 3 en menores) o 3) un score sistémico ≥ 7 (**tabla 4**). En caso de ausencia de antecedentes familiares, serían necesarias la combinación de: 1) dilatación aórtica y *ectopia lentis*, 2) dilatación aórtica y mutación de *FBN1* patogénica (**tabla 8**), 3) dilatación aórtica y score sistémico ≥ 7 o 4) *ectopia lentis* y mutación de *FBN1* causal (en este último caso, de no poder establecerse relación entre la mutación y SMF se define como "síndrome de *ectopia lentis*").(62)

Dado que es conocido que la presentación clínica del SMF es variable en función de la edad, con menor expresión en pacientes más jóvenes,(149,150) en el Objetivo Secundario B se llevó a cabo el análisis de las características basales en el conjunto de la población incluida en el mismo, de los menores de 18 años y los mayores de 18 años.

Estudio ecocardiográfico

Se realizó ecocardiograma transtorácico a la totalidad de los pacientes en cada una de las visitas, usando un ecógrafo GE Vivid T7 (General Electric Company, Connecticut, EEUU). Estos estudios incluyeron modo-M, bidimensional (2D), Doppler espectral y color. En todos los casos se hallaron medidas en 2D a la altura del anillo aórtico, senos de Valsalva, unión sinotubular y aorta ascendente, según recomendaciones de las guías vigentes.(2,42) Se definió *dilatación aórtica ligera* (DAL) a la raíz aórtica o aorta ascendente de dimensiones por encima del límite superior del intervalo de confianza al 95% de la distribución de una población de referencia (Z-score ≥ 2),(151,152) pero sin alcanzar rango quirúrgico según guías de práctica clínica actuales, esto es, en todo caso, $<50\text{mm}$.(42) Se definió *aneurisma de aorta torácica* (AAT) cuando las dimensiones fueron superiores. En todos los pacientes se incidió en la búsqueda y se anotó la presencia de *prolapso de la válvula mitral* (PVM). El grado de regurgitación valvular fue

valorado y clasificado como leve, moderado o severo, siguiendo las normas de la American Society of Echocardiography.(153)

Análisis genético

Para el análisis genético se obtuvieron muestras de sangre y saliva, que fueron analizadas en su mayoría por Health in Code SL (A Coruña, España). Se realizaron mediante la combinación de dos métodos: Secuenciación de Nueva Generación Masiva ("Next Generation Sequencing, NGS") y secuenciación por el método de Sanger.

De forma detallada, el proceso se llevó a cabo de la siguiente manera: las muestras se sometieron a un proceso de extracción y purificación automatizada para obtener el ADN genómico (QI Asymphony SP., Qiagen). La preparación de las genotecas se llevó a cabo utilizando los reactivos SureSelect Reagent library preparation kit (Agilent) para el método de secuenciación multiplexada paired-end de Illumina, siguiendo las instrucciones del fabricante. El enriquecimiento de las regiones de interés se realizó mediante un kit de sondas Custom SureSelect (Agilent) que captura selectivamente las zonas codificantes y las áreas intrónicas flanqueantes de los genes seleccionados. Tras la generación de clusters mediante el dispositivo cBot (Illumina), las librerías de ADN se secuenciaron en la plataforma Illumina HiSeq 1500. Las variantes genéticas consideradas clínicamente relevantes y las regiones de baja cobertura en genes prioritarios fueron re-secuenciadas en paralelo por el método de Sanger. La sensibilidad y especificidad analíticas de esta prueba son superiores al 99% para sustituciones puntuales (SNVs) y pequeñas inserciones/deleciones (INDELS).

La librería de genes actual incluye los siguientes 41 genes relacionados con Aortopatías Hereditarias: *ACTA2*, *ADAMTS2*, *ADAMTSL4*, *ATP7A*, *B3GAT3*, *B4GALT7*, *CBS*, *CHST14*, *COL1A1*, *COL1A2*, *COL3A1*, *COL5A1*, *COL5A2*, *EFEMP2*, *ELN*, *FBN1*, *FBN2*, *FKBP14*, *FLNA*, *GAA*, *GATA5*, *HRAS*, *KCNJ8*, *MED12*, *MYH11*, *MYLK*, *NKX2-5*, *NOTCH1*, *PLOD1*, *PRKG1*, *PTPN11*, *SKI*, *SLC2A10*, *SLC39A13*, *SMAD3*, *SMAD4*, *TGFB2*, *TGFB3*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *ZDHHC9*.

Las sondas de captura, propiedad de HiC, cubren todas las regiones codificantes y los 30 pares de bases flanqueantes de los intrones y regiones UTR. Aquellas regiones con niveles de cobertura y/o calidad subóptimos se

re-secuenciaron mediante la técnica de Sanger. Así, estos estudios no detectaron mutaciones localizadas en zonas intrónicas alejadas del sitio de splicing o regiones UTR. Mediante este método es posible identificar sustituciones puntuales (SNVs) y pequeñas Inserciones/deleciones de hasta 20 nucleótidos.

Las variantes genéticas identificadas son nombradas siguiendo las recomendaciones de Human Genome Variation Society (HGVS) (www.hgvs.org) y American College of Medical Genetics (ACMG). En el caso específico de las variantes de *FBN1*, estas fueron clasificadas como *patogénicas* si cumplían los *criterios para mutaciones causales de FBN1*, según los criterios modificados de Gante (**Tabla 8**).⁽⁶²⁾

Se consideraron variantes *truncantes* a aquellas con efecto sobre la proteína de tipo *nonsense* o *frameshift*.

Mutación con co-segregación demostrada en una familia con Síndrome de Marfan
Mutación (una de las cinco siguientes categorías) <i>de novo</i> (con paternidad probada y ausencia de enfermedad en los padres)
Mutación <i>Nonsense</i>
Delección/inserción "Inframe" y "out of frame"
Mutaciones en la región de "splicing"
Mutaciones tipo Missense que afectan o crean residuos de cisteína
Mutaciones tipo Missense que afectan a los residuos de la secuencia consenso de EGF ((D/N)X(D/N)(E/Q)X _m (D/N)X _n (Y/F) con m y n representando un número variable de residuos; D ácido aspártico, N asparagina, E ácido glutámico, Q glutamina, Y tirosina, F fenilalanina)
Otras mutaciones missense: si es posible, cosegregación familiar y ausencia en 400 cromosomas pareados étnicamente
n≥6 meiosis en el locus de <i>FBN1</i>

Tabla 8. Criterios para considerar las mutaciones en *FBN1* como causales de Síndrome de Marfan.⁽⁶²⁾

Screening familiar

Se definió caso índice o probando como el primer paciente de una familia que acudió a la consulta de AH para valoración o despistaje de una patología aórtica hereditaria.

En caso de hallarse la presencia de una variante genética con cierta probabilidad de ser patogénica en el caso índice, se inició un *screening* "en cascada" a los familiares de primer grado, consistente en una minuciosa exploración física y la realización de un ecocardiograma transtorácico, así como de estudio genético con objeto de despistaje de la misma variante hallada en el caso índice.

Seguimiento

Se realizó seguimiento clínico a todos los pacientes, con intervalos dependientes de clínica y grado de dilatación aórtica, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas vigentes y la evidencia científica disponible hasta el momento. Aquellos pacientes con diámetros aórticos superiores a los recomendados por las guías fueron remitidos a cirugía cardíaca. En el caso del SMF confirmado, esto se llevó a cabo cuando el diámetro aórtico >50mm). Se definió *cirugía profiláctica* a aquella realizada de forma programada sobre AAT, fuera del contexto de rotura o disección aórtica. En caso de ausencia de regurgitación aórtica (RA) o bien presencia de la misma secundaria a dilatación anular, se optó por una *técnica de preservación valvular*, es decir, técnica de David (reimplantación de la válvula aórtica en injerto tubular y reimplantación de los *ostia* coronarios) o técnica de Yacoub (sustitución de los senos aórticos con o sin anuloplastia aórtica). En caso contrario (situación de emergencia o RA significativa) se optó por sustitución valvular concomitante mediante la clásica técnica de Bono-Bentall (BB). En nuestro estudio el término *evento aórtico* incluyó a los AAT con dimensiones en rango de cirugía y las *disecciones de aorta torácica tipo A* (DTA). Al igual que en trabajos previos sobre el SMF, como en nuestra población de pacientes con SMF y eventos no existieron pacientes menores de 18 años, en el Objetivo Secundario B se llevó también a cabo un análisis secundario de esta cohorte, excluyendo a los pacientes menores de 18 años.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se expresan en porcentajes y se analizan los contrastes de asociación mediante el *test* de la chi al cuadrado (χ^2) o *test* de Fischer. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar; su distribución se analiza con el *test* de Kolmogorov-Smirnov y las diferencias mediante la t de Student para las variables que siguen una distribución normal o con la prueba U de Mann-Whitney para las que no. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativamente estadístico.

Dado que se trató de un estudio retrospectivo en el que se intentó sistematizar y analizar la máxima cantidad de información tanto genotípica como fenotípica de que se disponía, no se calculó tamaño muestral inicial y se incluyeron todos los pacientes según los criterios de inclusión descritos previamente. La potencia estadística del objetivo principal fue calculada *post-hoc* tomando como referencia el trabajo de *Renner et al.*, (154) en el que se realizó el estudio genético siguiendo unos criterios similares a los usados usualmente en esta consulta. En este trabajo, el porcentaje de variantes de interés halladas fue del 40,7%, *versus* -como se analizará en el apartado Resultados- el 51,9% en nuestra población de estudio (476 estudios genéticos). Asumiendo un error *alfa* del 5%, para una variante dicotómica (presentar variante genética de interés vs. no presentarla) la potencia estadística fue del 99,8%.

Todos los análisis estadísticos se han llevado a cabo mediante SPSS v25 (IBM Corporation, New York, EE. UU.) y Stata 13.1 (StataCorp, EE.UU.).

AUTORIZACIONES Y ASPECTOS ÉTICOS

El estudio y protocolos se han llevado a cabo en conformidad con los "Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos" adoptados en la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (64^o Asamblea General de la WMA, Fortaleza, Brasil, Octubre de 2013) y del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga (Anexo, **Carta de aprobación del Comité de Ética**). Además, se contó con el permiso expreso de la Jefatura de Servicio para el uso de los datos recogidos y exposición de los resultados (Anexo, **Permiso de la Jefatura de Servicio para el uso de datos y resultados**).

Toda la información fue asignada con códigos alfanuméricos para mantener la privacidad y confidencialidad de los participantes. En el momento de la extracción del análisis para su estudio genético, que en todo caso se realizó conforme a la práctica clínica habitual (siguiendo por tanto las guías de práctica clínica vigentes), todos los individuos fueron debidamente informados verbalmente acerca de los beneficios y riesgos de la realización de los estudios genéticos, incluyendo la posibilidad de hallazgos inesperados, así como de la posibilidad de usar los hallazgos con fines de investigación, preservando el anonimato de los mismos. Los pacientes firmaron un consentimiento informado (Anexo, **Consentimiento Informado**), donde se especifica que pueda “utilizarse la muestra biológica para finalidades de investigación autorizadas” y se informa de “la finalidad de la investigación en relación con la patología a cuyo diagnóstico se pretende y en otras líneas de investigación relacionadas con aquella”, de “los beneficios esperados en la investigación, que consisten en un mayor conocimiento de las patologías estudiadas, evoluciones y análisis poblacional de las mismas” y de “la posibilidad de ser contactado posteriormente con el objetivo de recabar nuevos datos”.

6. RESULTADOS

OBJETIVO PRINCIPAL: HALLAR LA PREVALENCIA DE VARIANTES GENÉTICAS DE INTERÉS EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS EN UNA CONSULTA DE AORTOPATÍAS HEREDITARIAS, Y EL NÚMERO DE FAMILIARES DE PRIMER GRADO CUYO RESULTADO GENÉTICO HA CONTRIBUIDO AL DESPISTAJE DE LA ENFERMEDAD.

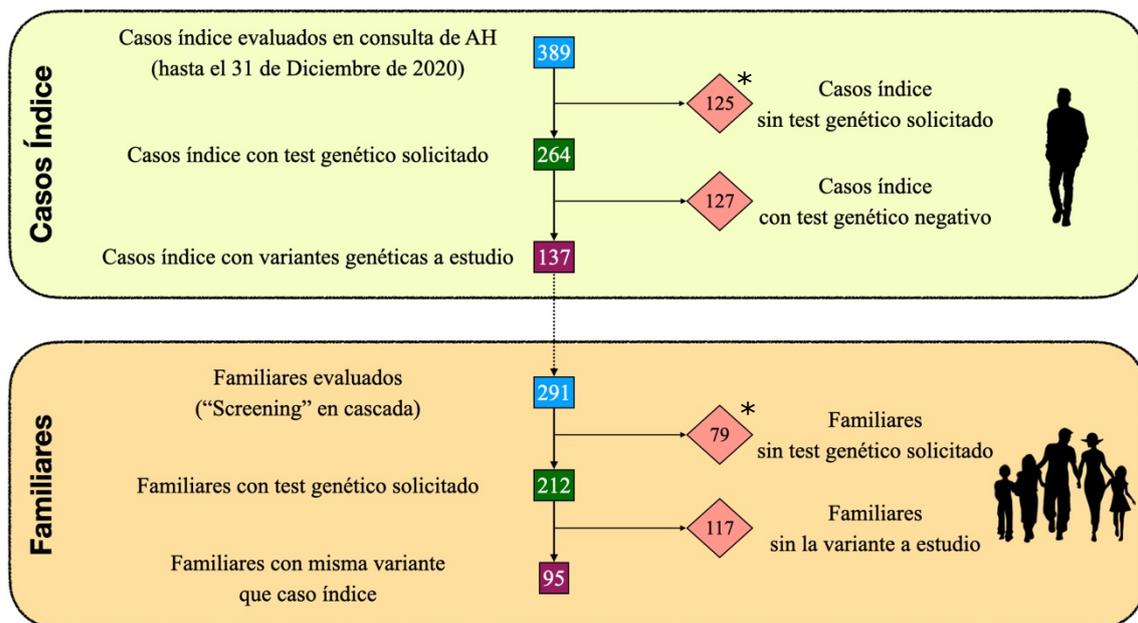


Figura 15. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio (cuadro verde: casos índice; cuadro naranja: familiares).

AH = Aortopatías hereditarias

* Estos grupos incluyen a 45 pacientes en los que se solicitó estudio genético en otros contextos, como sospecha de Síndrome de Ehlers-Danlos de subtipos diferentes al Vascolar.

Tras una primera evaluación en consulta de AH de 389 pacientes índice, se solicitó estudio genético dirigido a AH a 264 (67,9%). De entre ellos, en 137 (51,9%) se obtuvo una variante genética de interés para el estudio de la posible patología aórtica genética (**Figura 15**).

Estos hallazgos llevaron a ser evaluados a 291 familiares en el tiempo de estudio, de los que a 212 (72,9%) se les solicitó estudio genético. Los 79 pacientes a los que no se les realizó dicho estudio fueron, en su mayoría: 1) pacientes que se negaron a realizarse el estudio; 2) miembros de una misma

familia citados simultáneamente de inicio por antecedentes familiares de AH, de los que sólo uno, el que presentase mayor probabilidad de afectación vascular, se consideró "caso índice" (y por tanto se solicitó *test* genético inicialmente sólo a este), y el otro familiar; y 3) familiares de segundo grado pendientes aún de aclarar los resultados de los familiares de primer grado.

95 familiares (44,8% de los análisis genéticos en familiares) obtuvieron un resultado positivo para la variante en estudio. Así, de forma importante, se descartó la presencia de la variante de estudio en 117 familiares.

OBJETIVO SECUNDARIO A. RESUMIR LAS VARIANTES GENÉTICAS Y ESTABLECER UNA PRECISA ASOCIACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN UNA AMPLIA POBLACIÓN DE CASOS ÍNDICE CON SOSPECHA INICIAL DE ADATH SIN RASGOS FENOTÍPICOS EXTRA-VASCULARES DEFINITORIOS PARA ADATH SINDRÓMICOS, Y SUS FAMILIARES DE PRIMER GRADO.

Características clínicas

De los 389 casos índice atendidos hasta diciembre de 2021, 59 pacientes con sospecha inicial de ADATH pero sin rasgos extra-vasculares definitivos para patología sindrómica obtuvieron un *test* genético positivo para alguna variante de interés. Estos casos índice presentaron una edad media de 45,7 años y fueron en su mayoría varones (54,2%). El 32,2% habían sido intervenidos por AAT (15 pacientes) o DTA (4 pacientes). Del análisis genético familiar “en cascada”, se hallaron las variantes en estudio en 41 familiares. En ellos, en 9 se objetivó una dilatación aórtica ligera (DAL), y dos ya habían sido intervenidos quirúrgicamente, uno por aneurisma de la aorta torácica (AAT) y otro por disección aórtica tipo A (DTA). Las características clínicas de los casos índice con sospecha de ADATH sin rasgos extra-vasculares definitivos para patología sindrómica, portadores de alguna variante relacionada, así como sus familiares también portadores, se presentan en la **Tabla 9**.

Características genéticas

En las 59 familias estudiadas se hallaron 74 variantes de interés. Los genes portadores de estas variantes, así como la patogenicidad de las mismas, pueden observarse detallados en la **Figura 16**.

Destaca el gen *FBN1* como el observado con mayor número de variantes, 16. Además, el porcentaje de variantes patogénicas o probablemente patogénicas cuando se encuentran en este gen es significativamente mayor que en el resto (81,25%).

	Todos (n=100)	Casos índice (n=59)	Familiares (n=41)	P
Edad, años	39,3 ± 18,4	45,7 ± 17,1	30,2 ± 16,6	<0,001
Sexo (mujeres)	45 (45,0%)	27 (45,8%)	18 (43,9%)	0,852
AF de Evento Aórtico/MS	70 (70,0%)	37 (62,7%)	33 (80,5%)	0,056
AT patológica, cualquier tipo o grado	57 (57,0%)	46 (78,0%)	11 (26,8%)	<0,001
DAL	35 (35,0%)	26 (44,1%)	9 (22,0%)	0,023
AAT	17 (17,0%)	16 (27,1%)	1 (2,4%)	0,001
DTA	5 (5,0%)	4 (6,8%)	1 (2,4%)	0,327
Intervención quirúrgica sobre AT	21 (21,0%)	19 (32,2%)	2 (4,9%)	0,001
Edad de intervención, años	45,0 ± 10,8	42,5 ± 7,8	45,3 ± 11,2	0,740
Otras manifestaciones vasculares	28 (28,0%)	21 (35,6%)	7 (17,1%)	0,042
PVM	13 (13,0%)	7 (11,9%)	6 (14,6%)	0,685
Aneurisma en otras localizaciones	7 (7,0%)	6 (10,2%)	1 (2,4%)	0,136
VAo Bicúspide	2 (2,0%)	2 (3,4%)	0 (0%)	0,234

Tabla 9. Características clínicas de los casos índice con sospecha de ADATH sin rasgos extra-vasculares definitivos para patología sindrómica, portadores de alguna variante relacionada, así como sus familiares también portadores.

AAT = Aneurisma de la aorta torácica; **AF** = Antecedentes familiares; **AT** = Aorta torácica; **DAL** = Dilatación aórtica leve; **DTA** = Disección aórtica tipo A; **MS** = Muerte súbita; **PVM** = Prolapso de la válvula mitral; **VAo** = Válvula aórtica.

Por el contrario, en el segundo gen en número de variantes encontradas, el *COL5A1*, no se observó ninguna patogénica o probablemente patogénica, siendo las 8 variantes de significado incierto (VUS). Dentro de los genes relacionados con la matriz extracelular (MEC), y más específicamente con el colágeno, sólo *COL3A1* conllevó variantes patogénicas o probablemente patogénicas (5 de 8, 62,5%). De gran importancia por sus implicaciones pronósticas son los genes relacionados con la vía del TGF- β : se observaron variantes en *TGFB3*, *TGBR2* y *TGFBR1*, casi todas ellas con elevada probabilidad de patogenicidad (5/6, 83,3%), y una VUS en *SMAD6*.

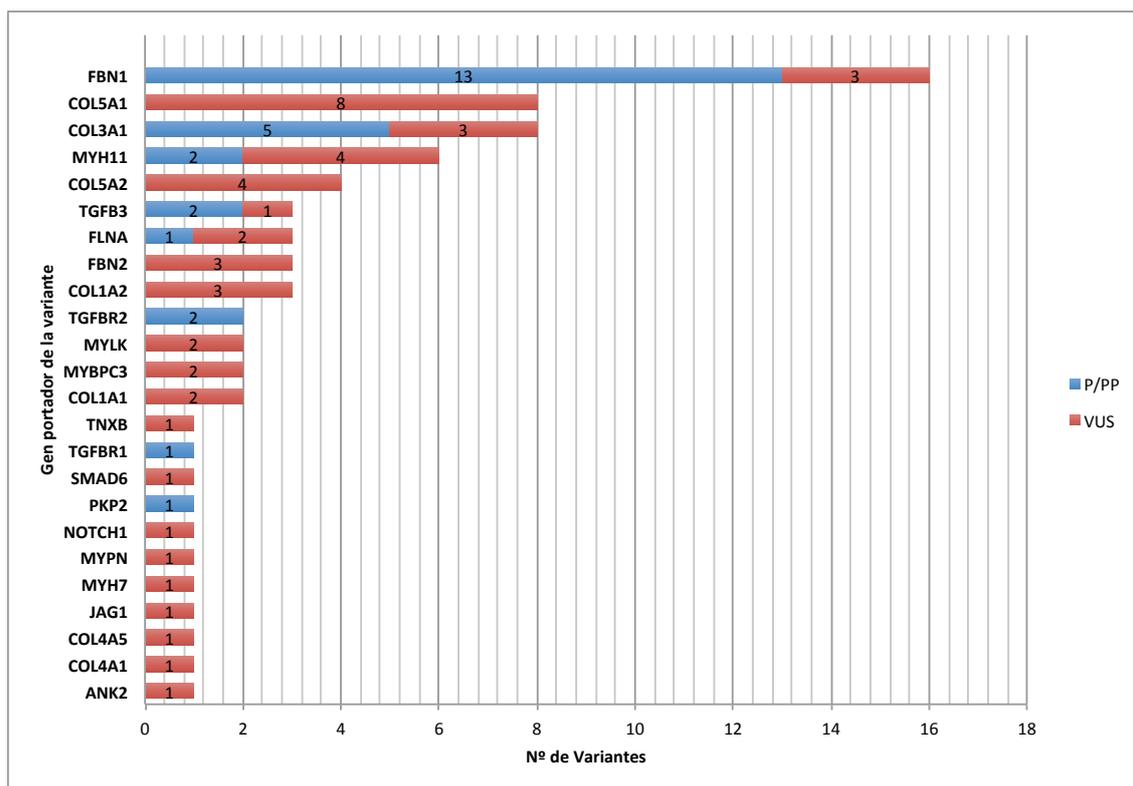


Figura 16. Número de variantes halladas en cada gen afecto, y patogenicidad de las mismas, según la clasificación de la AMGS (en azul: variantes patogénicas o probablemente patogénicas; en rojo: variantes de significado izquierdo).

P/PP = Variantes patogénicas o probablemente patogénicas; **VUS** = Variantes de significado incierto.

* La variante en PKP2 es probablemente patogénica para miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho, lo que supone un hallazgo incidental. Esta variante es compartida por otros pacientes en seguimiento en la Unidad de Arritmias del mismo hospital por esta patología, sugiriendo un "efecto fundador" para la misma.

Globalmente, el 13% de las variantes fueron patogénicas y el 23% probablemente patogénicas. Sólo el 14,9% han sido previamente descritas en la literatura o bases de datos dedicadas con suficiente información fenotípica. En cuanto al efecto sobre la proteína resultante, la gran mayoría fueron *missense* (68,9%), y el 12,2% intrónicas. El resto fueron variantes truncantes. Estas características de las variantes en su conjunto pueden encontrarse detalladas en la **Tabla 10**.

	n (%)
Previamente no descritas	62 (85,1%)
Mecanismo patogénico implicado	
Fibrilinas	18 (24,3%)
Vía del TGF- β	7 (9,5%)
MEC (Colágenos)	29 (39,2%)
CMLV	14 (18,9%)
Otras	6 (8,1%)
Efecto de la variante	
Missense	51 (68,9%)
Nonsense	6 (8,1%)
Frameshift	7 (9,5%)
Intrónica	9 (12,2%)
Patogenicidad	
Patogénica	10 (13,5%)
Probablemente patogénica	17 (23,0%)
Variante de significado incierto	46 (62,2%)

Tabla 10. Características de las variantes (n=74).

CMLV = Célula del músculo liso vascular; **MEC** = Matriz extracelular

Correlaciones fenotipo-genotipo

Todas las variantes genéticas, así como las características fenotípicas de los pacientes portadores de las mismas, se resumen en la **Tabla Suplementaria 2** en el Anexo.

14 casos índice obtuvieron una variante en *FBN1*. Por la propia naturaleza de este subanálisis, que incluye pacientes sin rasgos extravasculares completos definitorios para Síndrome de Marfan, ninguno presentó criterios ocular (*ectopia lentis*) o sistémico completo, y fue la propia patología aórtica y/o los antecedentes familiares los que llevaron probablemente al estudio genético (6 pacientes casos índice intervenidos, 5 con antecedentes familiares).

Las familias 1, 2, 25, 31, 34 y 55 presentaron variantes en genes relacionados con la vía canónica del TGF- β , siendo en su mayoría patogénicas o probablemente patogénicas, relacionándose por tanto con el conocido como

Síndrome de Loey-Dietz. Las familias 1 y 25 presentaron variantes de tipo missense patogénicas en *TGFBR2*. La familia 1 (p.Arg562Cys), se realizó el estudio tras presentar un familiar de primer grado una disección tipo A a los 62 años. De entre los 3 miembros portadores, sólo un niño de 8 años presentaba un z-Score aórtico elevado, así como úvula bífida. El único miembro portador de la familia 25 (p.Gly442Glu) fue un varón intervenido a los 26 años mediante técnica de David, que sí presentaba algunos datos reconocidos como característicos del SLD, como son el *pectus excavatum* y la *úvula bífida*. Por otro lado, en la familia 2, con una variante patogénica en *TGFBR1* (c.934C>A), 2 de los 4 miembros portadores tenían un AAT, asociándose en uno de ellos un aneurisma de la aorta abdominal. Por último, 3 familias presentaron variantes en *TGFB3*, 2 de ellas patogénicas o probablemente patogénicas: Un varón (c.927-19T>G, VUS intrónica) intervenido a los 57 años por Bono-Bental que además presentaba AAA y aneurisma de una arteria iliaca; un varón (variante intrónica patogénica, c.352+1G>C) intervenido a los 40 años por Bono-Bentall que presentaba *pectus carinatum*; y una mujer de 29 años (p.Lys38*) con aorta de dimensiones normales para sexo y edad, pero de aspecto piriforme y PVM asociado.

Cuatro familias (las nº 3, 4, 5 y 6) presentaron variantes probablemente patogénicas en *COL3A1*. En 3 de ellas existía un antecedente de muerte súbita o DTA a edad joven, pero ninguno de los miembros afectos presentaron, a fecha de su último seguimiento, AAT o intervención previa por AAT o DTA. Sin embargo, en todas se registró algún evento clásicamente relacionado con Ehlers-Danlos de tipo Vascular, como aneurismas o roturas en otros territorios vasculares (varón de 43 años con variante intrónica c.951+5G>T y aneurisma de arteria iliaca; mujer de 54 años con variante missense p.Gly240Glu y rotura de arteria esplénica; mujer de 46 años con variante missense p.Gly453Val y rotura de aorta abdominal; y mujer de 33 años con variante p.gly663Asp y múltiples aneurismas en vasculatura de miembros inferiores). El mismo varón de 43 años con la variante intrónica c.951+5G>T presentó una rotura intestinal espontánea.

En cuanto al segundo gen por orden de número de variantes halladas, *COL5A1*, en sólo dos familias se halló como variante de interés única. La familia 28, con dos individuos jóvenes en estudio por antecedente familiar de

DTA, portadores de la variante p.Val2998Met y que presentaban aorta normal; y el único individuo estudiado de la familia 38 (p.Pro789Arg) que presentó un AAT intervenido a los 44 años. El resto de las variantes en *COL5A1* se encuentran asociadas a otras presentes en otros genes distintos: en dos familias con *MYH11*, en una con *COL5A2*, y en otra con *FBN2*. Un paciente estudiado presentó dos variantes diferentes en *COL5A1* (una intrónica, c.3096+10C>T y una missense en el exón 2, p.Arg65Trp), si bien se trataba de un paciente mayor de 65 años con AAT y AAA.

Otros genes usualmente relacionados con patología aórtica hereditaria son *MYH11*, *ACTA2*, *FLNA* y *FBN2*. Destacan el caso índice de la familia 13, con la variante p.Lys1256Gln en *MYH11*, que es un varón que requirió cirugía profiláctica de tipo BB a los 32 años; así como el único caso estudiado de la familia 30 (*MYH11* p.val998Met), con antecedentes familiares de muerte súbita y DTA a edad joven, y que también se realizó BB profiláctico a los 50 años. Por otro lado, el único paciente portador de una variante en *ACTA2* (familia 12, variante probablemente patogénica previamente no descrita, p.Glu95Lys) presentó DTA a los 33 años y un ACV a los 37 años. Asimismo, en tres pacientes se identificó una variante en *FLNA*: Una mujer con una variante truncante en el exón 46 (p.Met2490Trpfs*46) que se intervino mediante procedimiento de Yacoub a los 44 años y presentaba además heterotopia nodular en sustancia gris peri-ventricular; una mujer de 70 años con dilatación aórtica leve y antecedente familiar de DTA (familia 18, p.Ala361Val) y una niña de 5 años con diámetros aórticos normales cuyo padre había presentado una DTA a los 40 años (familia 41, p.Val257Ile).

De forma interesante, varias familias presentaron más de una variante de interés en estudio. Así, por ejemplo, en la familia 19 coexistieron variantes en *JAG1*, *NOTCH1* y en un gen relacionado con la miocardiopatía hipertrófica, *MYBPC3*. Su caso índice, un varón, presentó una DTA a los 41 años. Otros dos miembros de esa familia con sólo la variante en *JAG1* presentaban aortas normales, si bien sus edades son aún jóvenes (28 y 25 años).

OBJETIVO SECUNDARIO B. ESTUDIAR LA POSIBLE RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE VARIANTES EN EL GEN *FBN1* Y LA APARICIÓN DE EVENTOS AÓRTICOS EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFAN.

Características clínicas

De los 532 pacientes atendidos en la consulta de AH hasta octubre de 2016, se solicitó estudio genético por indicación clínica y sospecha de SMF a un total de 108. De ellos, se hallaron variantes en *FBN1* en un total de 90 pacientes (83,33%), correspondientes a 58 familias no relacionadas entre sí. Las características clínicas de la población en estudio, así como desglosadas según edad (mayores o menores de 18 años), se resumen en la **Tabla 11**. Destacan la joven edad de los pacientes estudiados ($31,44 \pm 16,92$ años) y la mayoritaria proporción de varones (55,6%). Un 34,4% presentaron PVM de cualquier grado, y un 38,9% tenían antecedentes de EL, con una prevalencia de la misma en el 61,9% de los menores de 18 años. Un alto porcentaje se hallan en tratamiento médico con IECA/ARA-2 (48,9%) o beta-bloqueantes (58,9%), con porcentajes menores en niños, bien por intolerancia o bien por negativa de sus responsables legales. Un 30% han sido intervenidos quirúrgicamente, todos ellos adultos mayores de 18 años, bien de forma profiláctica por AAT (18,9%) o bien de forma urgente por DTA (7,9%). El PVM con regurgitación mitral severa fue el motivo de intervención (con reparación aórtica concomitante asociada o no) en 3 pacientes (3,3%). Es destacable que, entre los pacientes intervenidos de forma profiláctica, un 70,6% pudieron beneficiarse de técnicas de preservación valvular (David o Yacoub). Desde 2010, año de inicio de la consulta de Aortopatías Familiares, se realizó cirugía profiláctica en 11 pacientes, el 100% de ellos mediante técnicas de preservación valvular. La mortalidad perioperatoria de estos pacientes fue del 0%. Con una media de seguimiento en nuestra consulta de $31,43 \pm 25,02$ meses, entre los pacientes seguidos en la consulta no hubo fallecimientos ni intervenciones urgentes durante este tiempo.

	<18 años (n=21)	≥18 años (n=69)	Todos (n=90)
Edad, años	9 ± 4,46	39,6 ± 11,45	31,44 ± 16,92
Sexo (mujeres)	7 (33,3%)	33 (47,8%)	40 (44,4%)
Talla, cm	141,85 ± 29,95	178,6 ± 24,14	167,3 ± 30,99
Peso, Kg	40,02 ± 25,01	84,92 ± 27,37	71,15 ± 33,71
AF de Evento Aórtico/MS	5 (23,8%)	20 (29%)	25 (27,8%)
<i>Ectopia lentis</i>	13 (61,9%)	22 (31,9%)	35 (38,9%)
Ecocardiograma	21 (100%)	69 (100%)	90 (100%)
Anillo aórtico, mm	18,73 ± 3,55	22,26 ± 4,56	20,94 ± 4,52
Senos de Valsalva, mm	30,09 ± 6,04	40,99 ± 5,93	37,51 ± 7,83
Unión sinotubular, mm	24,58 ± 5,49	34,14 ± 4,72	29,71 ± 6,97
Aorta ascendente, mm	23,57 ± 6,46	34,03 ± 6,09	29,45 ± 8,1
RA (cualquier grado)	2 (9,5%)	14 (20,3%)	16 (17,8%)
RA mod-sev o severa(III-IV)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PVM (cualquier grado de IM)	10 (47,6%)	21 (30,4%)	31 (34,4%)
PVM – IM mod-severa (gr. III)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PVM – IM severa (grado IV)	0 (0%)	3 (4,3%)	3 (3,3%)
FEVI <55%	0 (0%)	2 (2,9%)	2 (2,2%)
Tratamiento médico	11 (52,4%)	58 (84,1%)	69 (76,7%)
IECA / ARA-2	2 (9,5%)	42 (60,9%)	44 (48,9%)
Beta-bloqueantes	12 (57,1%)	41 (59,4%)	53 (58,9%)
Tratamiento quirúrgico	0 (0%)	27 (39,1%)	27 (30%)
Motivo tratamiento quirúrgico			
AAT	0 (0%)	17 (24,6%)	17 (18,9%)
DTA	0 (0%)	7 (10,1%)	7 (7,8%)
PVM	0 (0%)	3 (4,3%)	3 (3,3%)
Tipo tratamiento quirúrgico			
Bono-Bentall	0 (0%)	11 (15,9%)	11 (12,2%)
Preservación válvula aórtica	0 (0%)	15 (21,7%)	15 (16,7%)
Recambio válvula mitral	0 (0%)	4 (5,8%)	4 (4,4%)
Diagnóstico SMF (Gante 2010)	19 (90,5%)	65 (94,2%)	84 (93,3%)
Tiempo de seguimiento, meses	26 ± 19,52	33,41 ± 26,61	31,43 ± 25,02
Mortalidad	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 11. Características clínicas de los pacientes con sospecha de SMF y variantes en FBN1.

AAT: Aneurisma de aorta torácica; **DTA:** Disección tipo A; **AF:** Antecedentes familiares; **ARA-2:** Antagonista del receptor 2 de la Aldosterona; **FEVI:** Fracción de eyección de ventrículo izquierdo; **IECA:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; **IM:** Insuficiencia mitral; **MS:** Muerte súbita; **PVM:** Prolapso de válvula mitral.

Características genéticas

En las 58 familias estudiadas se hallaron 57 variantes de *FBN1*. Un único paciente obtuvo dos variantes diferentes en *FBN1*, ambas de tipo *missense* -c.7754T>C and c.8176C>T -, y tres familias no relacionadas entre sí *a priori*, pero provenientes de la misma área geográfica, presentaron la misma variante c.6658C>T.

De las 57 variantes en estudio, 25 de ellas (43,9%) ya habían sido previamente publicadas (23 relacionadas con SMF), mientras que los 32 restantes (56,1%) han sido por vez primera reportadas en nuestro estudio (**Tabla 12**).

En cuanto al efecto de las variantes, la mayoría, 32, fueron *missense* (56,1%). Se hallaron además 13 variantes *nonsense* (22,8%) y 8 *frameshift* (14,0%), dando un total de 21 variantes "truncantes". Las cuatro variantes restantes afectaron a regiones intrónicas, en todo caso con distancias menores de 3 nucleótidos con respecto al exón más cercano.

11 de estas variantes fueron de novo (19,3%), es decir, fue constatada la ausencia de la variante en estudio en ambos progenitores. Según los criterios para mutaciones causales de *FBN1*, 46 mutaciones (80,7%) podían ser consideradas patogénicas.

	n (%)
Previamente descritas	25 (43,9%)
Previamente descritas y relacionadas con SMF	23 (40,4%)
De novo	10 (17,9%)
Missense	31 (55,4%)
Missense con afectación de cisteína	15 (26,8%)
Nonsense	13 (23,2%)
Frameshift	8 (14,3%)
Intrónica	4 (7,1%)
Dominio cb-EGF	38 (67,9%)
Dominio TGFBP	9 (16,1%)
Patogénica	48 (85,7%)

Tabla 12. Características de las variantes de *FBN1* (n=56).

Asociación genotipo-fenotipo

De los 90 pacientes con variantes de *FBN1*, en 84 (93,3%) pudo realizarse el diagnóstico definitivo de Síndrome de Marfan según criterios modificados de Gante. Los 6 pacientes en los que estos no se cumplían fueron: una mujer de 48 años con características sistémicas y PVM pero sin aortopatía, cuya variante (p.Met1Lle) no se ha descrito previamente y no cumple otros criterios de mutación causal de *FBN1*; un varón de 68 años que únicamente presenta AAT y una variante de significación incierta o VUS (p.Arg62His); una niña de 8 años con EL, score sistémico < 7, diámetro aórtico normal para su edad y variante *missense* en exón 2 de *FBN1* (p.Trp71Cys), pudiendo por tanto ser catalogada, al menos por el momento y a la espera de posible mayor expresión fenotípica durante su crecimiento, de *síndrome de ectopia lentis*; una mujer de 34 años en estudio por disección coronaria, con criterios sistémicos y diámetro aórtico limítrofe, que presentó una variante de tipo *missense* en exón 44 (p.Arg1840Cys); un niño de 8 años con EL y PVM cuya variante (p.Arg2335Trp) no se ha asociado con aortopatía y no cumple otros criterios causales de *FBN1*; un varón de 30 años con puntuación sistémica >7 y dos variantes *missense* -una previamente identificada como causante de SMF, p.Ile2585Thr, y otra también publicada previamente pero con dudas acerca de su causalidad, p.Arg2736Trp-, pero que no presentaba aortopatía, EL o historia familiar conocida.

Entre los pacientes con diagnóstico final de SMF, se llevó a cabo una comparación directa entre los dos tipos de variantes más frecuentemente halladas (*missense* vs. *truncantes*). Los pacientes con mutaciones *missense* presentaron mayor prevalencia de EL (56,8 vs. 8,6%, $p < 0,001$), mientras que aquellos con variantes *truncantes* (*nonsense* o *frameshift*) presentaron con mayor frecuencia criterios sistémicos >7 (54,1 vs. 82,9%, $p = 0,006$) (Tabla 5). De los 44 pacientes con variantes *missense* 6 habían sufrido un evento aórtico, mientras que de los 35 pacientes con variantes *truncantes*, lo habían sufrido 20 (13,6 vs. 57,1%, $p < 0,001$). De esta forma, la mayor parte de las variantes observadas en el grupo con eventos aórticos fueron *truncantes* (71,4%), seguidas de las *missense* (21,4%) y las *intrónicas* (7,1%). Por contra, en la población sin eventos aórticos, el 67,9% tenían variantes *missense* (Tabla 13). En un análisis secundario de la cohorte en que se excluyeron a los pacientes menores de 18 años, los pacientes sin

evento aórtico mayores de 18 años tuvieron una frecuencia similar de variantes *truncantes* o *intrónicas* (32,4%) que los pacientes sin eventos de todas las edades (32,2%).

Los eventos tendieron a aparecer a edades más jóvenes en pacientes con variantes *truncantes* respecto a *missense*, aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($41,33 \pm 10,65$ vs $37,5 \pm 9,62$ años, $p=0,162$). La mediana de edad en el momento del evento aórtico fue de 40,5, 39,5 y 33,5 años para los pacientes con variantes *missense*, *truncantes* o *intrónicas*, respectivamente. Analizando en función de la edad por estratos, hubo 5 pacientes con eventos aórticos (3 varones, 2 mujeres) antes de los 30 años, de los cuales 4 (80%) tenían variantes *truncantes* y 1 (20%) *intrónica*. Antes de los 40 años 13 pacientes (8 varones, 5 mujeres) habían presentado un evento aórtico, 2 de ellos con una variante tipo *missense* (15,4%), 10 con variante *truncante* (76,9%) y 1 con variante *intrónica* (7,7%). Los 2 pacientes con evento aórtico antes de los 40 años con variante no *truncante* ni *intrónica* fueron: 1) un varón intervenido a los 38 años por AAT, con criterios sistémicos ≥ 7 y variante p.Gly343Arg en dominio TGF-BP de FBN1, descrita en estudios previos pero catalogada en los mismos como "de significado incierto",²³ que además tiene hermano varón de 41 años con AAT (diámetro aórtico de 51mm) y misma variante identificada; y 2) una mujer también intervenida a los 38 años por AAT, con criterios sistémicos y EL, con variante p.Cys1097Tyr en dominio cb-EGF-like del exón 26 de FBN1 (**Tabla complementaria 3**).

	Missense (n= 44)	Truncante (n= 35)	p
Prolapso de válvula mitral, n (%)	16 (36,4%)	9 (25,7%)	0,312
<i>Ectopia lentis</i> , n (%)	25 (56,8%)	3 (8,6%)	<0,001
Sistémico ≥ 7 , n (%)	23 (54,1%)	29 (82,9%)	0,006
Antecedentes familiares, n (%)	15 (34,1%)	8 (22,9%)	0,275
Evento aórtico, n (%)	6 (13,6%)	20 (57,1%)	<0,001
AAT, n (%)	5 (11,4%)	13 (37,1%)	0,007
DTA, n (%)	1 (2,3%)	7 (20,0%)	0.009

AAT: Aneurisma de aorta torácica; DTA: Disección tipo A; MS: Muerte súbita; PVM: Prolapso de válvula mitral.

Tabla 13. Tipo de variante de FBN1 y fenotipo.

	AAT en rango de cirugía (n=20)		Disección aórtica (n=8)		Cohorte total con evento (n=28)		Pacientes sin eventos aórticos (n=56)	Pacientes mayores de 18 años sin eventos aórticos (n=37)
	(Mediana de edad en el evento (rango))	(Mediana de edad en el evento)	(Mediana de edad en el evento)	(Mediana de edad en el evento (rango))	(Mediana de edad en el evento (rango))			
Sexo masculino, n (%)	11 (55%)	(39 (20-55))	5 (62.5%)	(43 (23-50))	16 (57.1%)	(39.5 (20-55))	32 (57.1%)	19 (51.4%)
Pacientes con variante missense, n (%)	5 (25%)	(40.5 (38-43))	1 (12.5%)	(48 (48-48))	6 (21.4%)	(40.5 (38-48))	38 (77.9%)	25 (67.5%)
Pacientes con variante truncante, n (%)	13 (65%)	(36 (20-55))	7 (87.5%)	(43 (23-50))	20 (71.4%)	(39.5 (20-55))	15 (26.8%)	9 (24.3%)
Pacientes con variante intrónica, n (%)	2 (10%)	33.5 (24-43))	-	-	2 (7.1%)	(33.5 (24-43))	3 (5.4%)	3 (8.1%)

Tabla 13. Características de los pacientes con SMF y eventos aórticos comparados con los pacientes con SMF y sin eventos aórticos

Fue igualmente comparado el tipo de variante y la edad del evento para los pacientes con cirugía aórtica profiláctica vs. disección (tabla 13). Los pacientes con disección (n=8) tuvieron con menor frecuencia variantes de tipo *missense*, aunque de forma no significativa, respecto a los pacientes con cirugía aórtica profiláctica (n=20), (12,5 vs. 25%; p=0,366). Entre aquellos pacientes con variante *truncante* y evento aórtico, la mediana de edad para DTA fue de 43 años (n=7), y para AAT de 36 años (n=13).

7. DISCUSIÓN

Objetivo Principal: Hallar la prevalencia de variantes genéticas de interés en los pacientes estudiados en una consulta de aortopatías hereditarias, y el número de familiares de primer grado cuyo resultado genético ha contribuido al despistaje de la enfermedad.

En la presente Tesis Doctoral se muestra, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, una de las mayores series de pacientes con sospecha de Aortopatías Hereditarias y *test* genético realizado de España.

Aunque el conocimiento acerca del origen genético de las aortopatías hereditarias se encuentra en constante crecimiento desde hace más de una década, aún existe un gran número de individuos sin un diagnóstico genético. Nuestra consulta de Aortopatías Hereditarias, creada en 2010 con el fin de establecer un más preciso diagnóstico a estos pacientes, ofrecerles los tratamientos más adecuados en función de la base científica existente en cada momento, así como investigar a sus familiares, es una de las primeras de nuestro país, en cuanto a temporalidad y volumen de pacientes atendidos, junto con la del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona.

En ella se han evaluado un total de 680 pacientes, de entre los cuales a 476 se les ha solicitado estudio genético dirigido al despistaje de patología aórtica hereditaria. Este primer dato es ya de interés, pues refleja el hecho de que, aún en la actualidad, no debe estudiarse genéticamente a todo paciente remitido a esta consulta especializada, y es tan sólo la presencia de algunas determinadas características lo que obliga al despistaje de un origen genético: una edad de presentación de la patología aórtica joven (la edad de corte más habitualmente establecida son 50 años); la presencia de aneurisma de la raíz aórtica; el diagnóstico de múltiples aneurismas o disecciones en otros territorios; y/o la historia familiar de enfermedad aórtica o de otros aneurismas o disecciones (155–157). Clásicamente se ha incluido entre estas características, aunque hoy día sabemos que no es criterio necesario ni suficiente, ciertos hallazgos extravasculares que pueden llevar a esta sospecha clínica, si bien ello sirve sobre todo ante la posibilidad de afectación por Síndrome de Marfan. Es por ello que un minucioso examen físico de los pacientes resulta fundamental.(62) Sin embargo, es conocido que solicitar el

estudio genético basándose sólo en ciertas características extravasculares usualmente relacionadas con algunas de estas enfermedades del tejido conectivo, como son el *pectus excavatum* o los *pes planus*, sin existir historia personal o familiar de enfermedad aórtica, no tiene gran valor diagnóstico y es una práctica a evitar.(140)

Así, de nuestros pacientes con estudio genético solicitado, 137 casos índice tuvieron una variante de interés, lo que supone un elevado porcentaje de las solicitudes, por encima del 50%. *Renner et al*, en un estudio que incluyó a 199 individuos con características clínicas sugerentes de ADATH Síndrómicos o No Síndrómicos, reportaron un 40,7%(154). Por el contrario, las series de pacientes no seleccionados, con antecedente único de aneurisma o disección de aorta torácica, sin otros criterios añadidos, reportan entre un 3,9 y un 5% de positividad para variantes patogénicas o probablemente patogénicas y alrededor del 25% si incluyen variantes de significado incierto.(158,159) Ello demuestra la importancia de guiar clínicamente la solicitud del estudio genético, lo que conlleva además repercusiones tanto económicas -al reducirse el gasto de unos estudios que, aún hoy en día, son costosos-, como repercusiones psicológicas -al evitarse en mayor medida estudios positivos de difícil interpretación en personas sanas-.

Los ADATH Síndrómicos o No Síndrómicos son en su mayoría trastornos que se heredan con un patrón autosómico dominante, aunque algunas de ellas, sobre todo ADATH Síndrómicos, son enfermedades ligadas a X y autosómicas recesivas.(160,161) Ello significa que cuando se identifica una patología de herencia autosómica dominante, los familiares de primer grado tienen una probabilidad del 50% de portar la misma variante. Así, es crucial que los familiares de primer grado sean clínicamente evaluados con vistas a identificar aquellos individuos con enfermedad aórtica previamente no conocida. En nuestro estudio, fueron reconocidos 95 familiares portadores de las variantes en estudio, lo que podría tener implicaciones directas en cuanto al seguimiento, al tratamiento médico, a la reparación quirúrgica profiláctica, a posibles embarazos y plan reproductivo, tanto para estos pacientes como para su descendencia.(140) En el mismo sentido, un correcto despistaje de familiares no afectados resulta también de vital importancia. En nuestro estudio, 117 familiares estudiados genéticamente no portaron las variantes en estudio ni otras asociadas a un incremento del riesgo de AAT o DTA.

Objetivo Secundario A. Resumir las variantes genéticas y establecer una precisa asociación genotipo-fenotipo en una amplia población de casos índice con sospecha inicial de ADATH sin rasgos fenotípicos extra-vasculares definitorios para ADATH Síndrómicos, y sus familiares de primer grado.

Para este objetivo se incluyeron pacientes con sospecha de ADATH, pero que no manifestaban rasgos fenotípicos extravasculares en un grado suficiente como para establecer un diagnóstico definitivo de ADATH Síndrómico.

En estudios previos, teniendo en cuenta sólo las variantes patogénicas o probablemente patogénicas (P/PP), la sospecha diagnóstica de ADATH se había documentado como del 3,9% (21 genes en 102 pacientes analizados),(159) 4,9% (15 genes en 1025 pacientes),(158) 8,1% (21 genes en 810 pacientes),(162) 10,3% (10 genes en 175 pacientes),(163) 13% (7 genes en 264 pacientes),(164) 18,6% (11 genes en 70 pacientes),(165) 27% (14 genes en 55 pacientes),(166) 35,3% (10 genes en 51 pacientes),(167) y 17,1% (32 genes en 199 pacientes). En este subanálisis, teniendo en cuenta sólo los casos índice, 10 pacientes de los 186 (los 57 incluidos con variantes halladas más los 127 con resultado negativo) que se estudiaron genéticamente sin otros criterios definitivos de síndrome, tuvieron una variante P/PP (5,4%). Este relativamente bajo porcentaje refleja la dificultad para establecer relaciones definitivas entre los resultados genéticos y la patología aórtica presumiblemente hereditaria, sobre todo en ausencia de datos extravasculares que dirijan la sospecha hacia un ADATH Síndrómico como es el caso del Síndrome de Marfan.

Es destacable que, a pesar de este hecho, la gran mayoría de variantes P/PP se encontraron en *FBN1*. Ello demuestra, como se extraerá de las características basales de la población incluida en el Objetivo Secundario B, y como ha sido previamente reportado, la gran variabilidad fenotípica de los pacientes con SMF, (168,169) pudiendo incluso manifestarse sin hallazgos extravasculares significativos. Como se ha mencionado, la identificación de una aortopatía con herencia mendeliana como el SMF tiene importantes implicaciones para el manejo de los pacientes que la sufren, en cuanto al seguimiento, al tratamiento médico, a la reparación quirúrgica profiláctica, y

al embarazo y plan reproductivo. Así, por ejemplo, mientras la reparación quirúrgica se recomienda generalmente en AAT esporádicos con diámetros superiores a 55mm, ya sea en la raíz aórtica o en la aorta ascendente, en pacientes con SMF la reparación quirúrgica se recomienda a partir de diámetros de 50mm, y 45mm si tienen factores de riesgo.(2) Además, en estos pacientes el diagnóstico genético podría también llevar a la remisión a otros especialistas para despistaje de patología extracardiaca previamente no reconocido como, por ejemplo, al oftalmólogo.(170)

En el mismo sentido, en nuestro estudio pudieron identificarse hasta 6 familias con variantes en genes actualmente relacionados con el Síndrome de Loews-Dietz (SLD). En el momento actual no hay criterios diagnósticos definidos de este síndrome, y es por ello que la caracterización genética resulta imprescindible: la sola combinación de una mutación en uno de los genes reconocidamente relacionados con SLD junto con la presencia de aneurismas aórticos y/o disecciones es actualmente suficiente para realizar el diagnóstico de SLD.(73) Es conocido que, en SLD, la enfermedad aórtica es particularmente agresiva y, por tanto, aunque por regla general los individuos con AAT requieren un estudio basal de las dimensiones aórticas y un examen anual posterior para monitorizar el crecimiento,(2) este incremento en el riesgo de aneurismas y disecciones debe llevar a realizar un seguimiento más estrecho y a realizar técnicas de imagen más extensas, desde la cabeza hasta la pelvis.(2,82) Además, la reparación quirúrgica se recomienda con diámetros de 45mm, (128) o incluso de 40-42mm.(2,82)

Finalmente, cuatro familias tuvieron variantes en COL3A1, gen típicamente relacionado con el SEDv. Estos individuos se encuentran en riesgo de disecciones arteriales periféricas, incluso sin la presencia de aneurisma previo, por lo que, aunque no hay criterios establecidos para el seguimiento en el SEDv, parece prudente un chequeo del árbol arterial periódico mediante técnicas de imagen.(171)

De forma similar a nuestros resultados, además de en estos genes usualmente relacionados con ADATH Sindrónicos (*FBN1*, *COL3A1*, *TGFR1* y *TGFR2*), las variantes P/PP más frecuentemente halladas en las cohortes de pacientes con ADATH se han reportado en *ACTA2*, *COL5A2*, *MHY11* y *MYLK*.(158,159,165,166) Los individuos con variantes en *ACTA2* han demostrado tener diámetros variables en el momento de la disección, aunque

un estudio reportó al menos un tercio de individuos con disecciones en presencia de diámetros menores de 50mm, sugiriendo un límite de 45mm para la reparación.(129) Estudios de pacientes con variantes en MYLH y diámetros aórticos normales han llevado a sugerencias dispares de reparación, estableciendo límites para intervención según la edad *versus* únicamente el diámetro.(172)

Aunque la mayor presencia de variantes P/PP en estos genes refleja la bien conocida contribución de los mismos en la patogénesis de las aortopatías hereditarias, (127) también es posible que el hecho de ser los genes más descritos hasta la fecha contribuya a la predominancia de variantes catalogadas como P/PP en estos. Así, variantes en otros genes podrían estar subestimados y ser sub-clasificados debido a la evidencia limitada de su patogenicidad. Por ejemplo, la familia 33 de nuestro estudio presenta una VUS en SMAD6 (p.Met93Leu) no descrita previamente. En un estudio previo, Gillis *et al* (2017), identificaron 11 variantes (6 missense, 2 nonsense, 2 frameshift y una delección in frame) en *SMAD6* en una cohorte de 441 individuos con válvula aórtica bicúspide (VAB) y aneurisma de la aorta torácica (definido como raíz aortica o aorta ascendente con diámetro > 4 cm en adultos o un Z-score > 3 en niños). Todas las variantes missense se encontraban en los dos dominios funcionalmente importantes del gen: dominio MH1 (p.Gly271Glu, p.Val239Met y p.Pro257Leu) y MH2 (p.Gly406Cys, p.His408Gln, p.Arg443His).(173) Posteriormente, Luyckx *et al* (2019), estudiaron la presencia de variantes en *SMAD6* en una cohorte de 473 probandos con aneurisma de la aorta torácica no sindrómico (14% de los cuales tenían además válvula aortica bicúspide). Los autores identificaron siete variantes posiblemente asociadas a enfermedad en *SMAD6* (4 *missense*, 1 *nonsense* y 1 *frameshift*), seis de las cuales se encontraban en los dominios MH del gen. El estudio familiar de las mismas demostró una baja penetrancia y una expresividad clínica variable. (174) Aunque la variante hallada en nuestro estudio no se encuentra en estos dominios, y es por tanto actualmente denominada como VUS, la gran carga familiar (una DTA a los 20 años, un AAT con cirugía profiláctica a los 57 y dos familiares en estudio con DAL), hacen sospechar que podría tener relación con la patología aórtica, ya sea por sí misma o con la contribución de ciertos factores ambientales o

epigenéticos. De forma similar, las variantes de significado incierto halladas en FBN2 y JAG1 de varias familias podrían estar asimismo infravaloradas.

Por tanto, como vemos, el estudio genético permite un diagnóstico definitivo de los AAT mediados genéticamente, incrementando la probabilidad teórica de un crecimiento aórtico progresivo y, por tanto, no sólo informando del mejor momento para la reparación quirúrgica profiláctica, que es el tratamiento más efectivo para prolongar la esperanza de vida en individuos con ADATH, sino además determinando un seguimiento más estrecho y haciendo más evidente la decisión de si iniciar tratamiento médico o no. Y es que, aunque los datos acerca del manejo clínico provienen mayoritariamente por la experiencia en el SMF, las observaciones acerca de la importancia de los antihipertensivos en cuanto al mantenimiento de la función aórtica en distintas formas de enfermedad aórtica (175) y la estrecha relación entre enfermedad aórtica e hipertensión arterial sistémica son argumentos a favor del uso de estos fármacos en las múltiples formas de AAT desencadenados por defectos genéticos.(140)

Pero las indicaciones específicas para seguimiento, tratamiento médico y cirugía profiláctica según el gen mutado, lejos de ser absolutas, se encuentran constantemente evolucionando a medida que se acumulan los hallazgos. Es por ello que trabajos como el actual, con una completa caracterización fenotípica de todos los pacientes portadores de variantes genéticas sospechosas deben ver la luz, incrementando así el grado de evidencia actual.

Objetivo Secundario B. Estudiar la posible relación entre el tipo de variantes en el gen *FBN1* y la aparición de eventos aórticos en los pacientes con SMF.

Esta también es, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, la mayor serie de pacientes con SMF y mutaciones en *FBN1* en la población mediterránea hasta la fecha de publicación de los datos, en enero de 2018. Por otro lado, añade un valioso conocimiento sobre la expresión fenotípica de nuevas variantes no descritas previamente.

En ella describimos las características clínicas de 90 pacientes con mutaciones en *FBN1* y sospecha de SMF. Es destacable, al igual que en los trabajos clásicos acerca de SMF, la heterogeneidad clínica de nuestros pacientes, encontrándonos desde formas leves con diámetros aórticos normales o ligeramente superiores a la normalidad, hasta formas con mayor expresión fenotípica acompañadas o no de eventos aórticos.(168,169)

En nuestro estudio un 38,9% tenía antecedentes de EL y un 34,4% PVM, frecuencias ligeramente inferiores a las publicadas en otras grandes series de pacientes con SMF.(176,177)

En nuestra muestra un 30% fueron intervenidos quirúrgicamente, bien de forma profiláctica por AAT (18,9%) o bien de forma urgente por DTA (7,9%). *David et al* demostraron en un estudio prospectivo que incluyó a 146 pacientes con SMF que las técnicas de preservación valvular en los pacientes con síndrome de Marfan se asocian a bajas tasas de complicaciones relacionadas con la válvula en el seguimiento a largo plazo.(178) En nuestra experiencia más de la mitad del total de los pacientes intervenidos se beneficiaron de estas técnicas, siendo del 100% desde la apertura de la consulta de Aortopatías Familiares en 2010 hasta la fecha de publicación de este estudio. En nuestra opinión, una estrecha colaboración con un servicio de Cirugía Cardíaca especialmente formado en estas técnicas puede ser un factor clave para conseguirlo.

El gen *FBN1* (>200kb), compuesto por 65 exones, reside en el brazo largo del cromosoma 15 (15q15-q21.1) y codifica 2.871 aminoácidos. Tiene una estructura modular que comprende 47 dominios EGF-like con 6 residuos de cisteína, 7 dominios TGF-binding proteins con 8 cisteínas, y una región rica en prolina.(179) Se han descrito casi 3.000 variantes relacionadas con SMF, según la base de datos de mutaciones en *FBN1* más extensa(180)

aunque es probable que en la actualidad el número sea mayor al no haber sido reportadas en esta base de datos muchas de las variantes identificadas en todo el mundo.(62) Nuestro trabajo aporta información clínica acerca de pacientes con 25 de estas variantes ya publicadas previamente, y añade al conocimiento científico otras 32 con una detallada descripción fenotípica, en muchos casos con más de un individuo afectado por variante.

La mayor parte las variantes halladas en nuestro estudio fueron de tipo *missense* (56,1%), seguidos de las *truncantes* (36,8)% y las *intrónicas* (7,1%). Porcentajes similares han sido encontrados en grandes series previas como las de *Faivre et al* (56%, 33% y 11%, respectivamente),(181) y *Baudhuin et al* (53%, 33% y 13%, respectivamente).(147)

Aunque numerosos trabajos con genotipado de *FBN1* han sido previamente publicados, establecer grandes conclusiones acerca de relaciones fenotipo-genotipo sólidas ha resultado clásicamente dificultoso. Entre los pocos hallazgos fenotípicos reproducibles en función del genotipo se encuentran la EL, que ha sido asociada a mutaciones de tipo *missense* (en especial aquellas que afectan a un residuo de cisteína), y el temido SMF "neonatal", relacionado con mutaciones en la región media del gen (exones 24-32).(181,182) Por otro lado, anteriormente se sospechaba que los pacientes con mutaciones *truncantes* podrían tener un curso más lento o leve de la enfermedad,(183) siendo *Bedhuin et al* los primeros en correlacionar este tipo de variantes con mayor porcentaje de eventos aórticos, así como menor edad de presentación de los mismos.(147) Nuestros datos apoyan esta observación, con un 71,4% de eventos aórticos ocurriendo en pacientes con variantes *truncantes* y medianas de edad para DTA de 43 años (versus 21,4% de eventos aórticos en pacientes con mutaciones *missense*, con mediana de edad de 48 años para DTA). Previamente, *Franken et al* han confirmado este peor pronóstico, con un estudio prospectivo en 570 pacientes con SMF en el que los pacientes con *haploinsuficiencia* en *FBN1* presentaban un riesgo 2,4 veces mayor para el *endpoint* combinado de muerte cardiovascular y disección.(148) Lo que es más, se ha sugerido incluso que los pacientes con dicho defecto genético en *FBN1* parecen responder mejor al tratamiento con Losartan, con menores tasas de crecimiento de la raíz aórtica.(184)

Por tanto, el hallazgo de un tipo u otro de variante tiene implicaciones pronósticas y deberían guiar la actuación clínica. Ciertos individuos podrían

así beneficiarse de seguimientos más estrechos, recomendaciones de hábitos de vida acordes y un tratamiento médico más enérgico que ayude a disminuir la progresión de la enfermedad aórtica hacia eventos potencialmente mortales. Además, el estudio genético resultó de gran ayuda para la identificación de individuos menores de 18 años con hallazgos sistémicos sugerentes de SMF (y especialmente aquellos que no cumplan dichos criterios de forma de plena), sin hallazgos vasculares en el momento del *screening* inicial, que podrán beneficiarse asimismo de una reevaluación anual mediante ecocardiograma, y detectar un potencial rápido desarrollo de aortopatía.

En nuestra opinión, es de suma importancia la existencia de unidades de aortopatías hereditarias, integradas por cardiólogos, cirujanos cardíacos, oftalmólogos, traumatólogos y genetistas que ayuden a un correcto manejo de unos pacientes con una patología tan compleja como es el SMF, así como los afectos de otras *fibrilinopatías* que no cumplan criterios estrictos de SMF, adecuándose a las características clínicas y genéticas concretas de cada individuo, y que por otro lado puedan dar sentido a la ingente cantidad de información obtenida de los estudios genéticos.(185)

LIMITACIONES:

Este trabajo presenta varias limitaciones que deben tenerse en cuenta:

- 1) No todos los *screening* "en cascada" se han completado, quedando aún un buen número de familiares de primer grado pendientes de realizarse el estudio genético;
- 2) Ciertos datos genéticos y clínicos, como la clasificación de las variantes halladas, la decisión de cirugía, seguimiento y la presencia de hallazgos extravasculares, a los que el clínico responsable de la consulta de AH presta continua atención, están limitados por el conocimiento existente hasta la fecha del estudio, pudiendo verse modificados en un futuro próximo;
- 3) Existe cierto sesgo de supervivencia, según el cual los pacientes con eventos aórticos que les han llevado a la muerte no se han realizado estudio genético y, por tanto, cuando sus familiares presentan alguna variante genética de interés no es posible conocer si esta estaba presente en el familiar fallecido; así, puede verse relegada a una patogenicidad menor de la real;
- 4) La mayoría de los pacientes estudiados provienen de un área geográfica limitada, la mayoría el sur de la Península Ibérica, lo que podría conllevar hallazgos distintos a los esperables en otras poblaciones.

8. CONCLUSIONES

1. En nuestra consulta de Aortopatías Hereditarias, más de la mitad de los casos índice a los que se les solicitó estudio genético presentaron alguna variante de interés (137 pacientes), pudiendo extenderse el estudio a un buen número de familiares de primer grado (117 positivos, 95 negativos).

2. En ausencia de hallazgos fenotípicos característicos de ADATH Sindrómico, el porcentaje de variantes patogénicas o probablemente patogénicas es bajo (5,4%). Sin embargo, la mayoría de ellas se encontraron en genes usualmente relacionados con ADATH Sindrómicos: *FBN1* (Síndrome de Marfan), *TGFB1-2* (Síndrome de Loey-Dietz) y *COL3A1* (Síndrome de Ehlers-Danlos subtipo Vascular), de los cuales existe en la actualidad recomendaciones más fuertes acerca del seguimiento y el momento de la cirugía profiláctica.

3. En un análisis de los primeros 90 pacientes con SMF y variantes en *FBN1* atendidos en nuestra consulta de Aortopatías Hereditarias, más de la mitad no habían sido descritas previamente. Si bien existió gran variabilidad fenotípica, los pacientes con SMF confirmado y variantes *truncantes* presentaron mayor proporción de eventos aórticos. Los hallazgos genéticos pueden tener por tanto importancia en la estratificación del riesgo y el manejo clínico de los pacientes con sospecha de SMF.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Braverman AC. Enfermedades de la aorta. In: Zipes D, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, editors. Braunwald Tratado de cardiología [Internet]. 11th ed. Elsevier; 2019. p. 1277–307. Available from: <https://tienda.elsevier.es/braunwald-tratado-de-cardiologia-9788491133988.html>
2. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(14).
3. Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic Aortic Aneurysm. Clinically Pertinent Controversies and Uncertainties. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(9):841–57.
4. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O’Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989;64(8):507–12.
5. Johnston K, Rutherford RB, Tilson M, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg*. 1991;13(3):452–8.
6. Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, Stewart AS, Eagle KA, Fuster V. Thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1725–39.
7. Peterss S, Mansour AM, Ross JA, Vaitkeviciute I, Charilaou P, Dumfarth J, et al. Changing Pathology of the Thoracic Aorta From Acute to Chronic Dissection. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016 Sep;68(10):1054–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109716336816>
8. Dudzinski DM, Isselbacher EM. Diagnosis and Management of Thoracic Aortic Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(12):1–6.
9. Jones JA, Stroud RE, O’Quinn EC, Black LE, Barth JL, Elefteriades JA, et al. Selective MicroRNA suppression in human thoracic aneurysms: Relationship of miR-29a to aortic size and proteolytic induction. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(6):605–13.
10. Ikonomidis JS, Ivey CR, Wheeler JB, Akerman AW, Rice A, Patel RK, et

- al. Plasma biomarkers for distinguishing etiologic subtypes of thoracic aortic aneurysm disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(5):1326–33.
11. 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* (80-). 2006;312(5770):117–21.
 12. Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, Aziz H, Schoenhoff F, Bedja D, et al. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science* (80-). 2011;332(6027):361–5.
 13. Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, Bedja D, Chen Y, Van Erp C, et al. Noncanonical TGF β signaling contributes to aortic aneurysm progression in marfan syndrome mice. *Science* (80-). 2011;332(6027):358–61.
 14. Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, Stewart AS, Eagle KA, Fuster V. Thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1725–39.
 15. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(9):1126–66.
 16. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, Arai A, Asch FM, Badano LP, et al. Multimodality Imaging of Diseases of the Thoracic Aorta in Adults: From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2015 Feb [cited 2019 Mar 23];28(2):119–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25623219>
 17. Criado FJ. Aortic dissection: A 250-year perspective. *Texas Hear Inst J*. 2011;38(6):694–700.
 18. Howard DPJ, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM. Population-Based Study of Incidence and Outcome of Acute Aortic Dissection and Premorbid Risk Factor Control. *Circulation* [Internet]. 2013 May 21;127(20):2031–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000483>

19. Olsson C, Thelin S, Ståhle E, Ekbom A, Granath F. Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation* [Internet]. 2006 Dec 12;114(24):2611–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630400>
20. Nienaber CA, Eagle KA. Aortic dissection: New frontiers in diagnosis and management. Part I: From etiology to diagnostic strategies. *Circulation*. 2003;108(5):628–35.
21. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med*. 2001;345(5):351–8.
22. Elefteriades JA, Hatzaras I, Tranquilli MA, Elefteriades AJ, Stout R, Shaw RK, et al. Weight Lifting and Rupture of Silent Aortic Aneurysms [4]. *J Am Med Assoc*. 2003;290(21):2803.
23. Hatzaras I, Tranquilli M, Coady M, Barrett PM, Bible J, Elefteriades JA. Weight lifting and aortic dissection: More evidence for a connection. *Cardiology*. 2007;107(2):103–6.
24. Rampoldi V, Trimarchi S, Eagle KA, Nienaber CA, Oh JK, Bossone E, et al. Simple Risk Models to Predict Surgical Mortality in Acute Type A Aortic Dissection: The International Registry of Acute Aortic Dissection Score. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(1):55–61.
25. Bossone E, Pyeritz RE, O’Gara P, Harris KM, Braverman AC, Pape L, et al. Acute aortic dissection in blacks: Insights from the international registry of acute aortic dissection. *Am J Med*. 2013;126(10):909–15.
26. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *J Am Med Assoc*. 2002;287(17):2262–72.
27. Shiga T, Wajima Z, Apfel CC, Inoue T, Ohe Y. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2006;166(13):1350–6.
28. Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, Nienaber CA, Williams DM, Kazerooni EA, et al. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic

- dissection at initial presentation: Results from the international registry of acute aortic dissection. *Circulation*. 2011;123(20):2213–8.
29. Suzuki T, Bossone E, Sawaki D, Jánosi RA, Erbel R, Eagle K, et al. Biomarkers of aortic diseases. *Am Heart J*. 2013;165(1):15–25.
 30. Asha SE, Miers JW. A Systematic Review and Meta-analysis of D-dimer as a Rule-out Test for Suspected Acute Aortic Dissection. *Ann Emerg Med*. 2015;66(4):368–78.
 31. Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA. Acute Aortic Dissection: Perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(2):149–59.
 32. Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, Trimarchi S, Sechtem U, Fattori R, et al. Long-term survival in patients presenting with type A acute aortic dissection: Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2006;114(SUPPL. 1).
 33. Neri E, Toscano T, Massetti M, Capannini G, Carone E, Tucci E, et al. Operation for acute type A aortic dissection in octogenarians: Is it justified? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(2):259–67.
 34. Shah PJ, Estrera AL, Miller III CC, Lee T-Y, Irani AD, Meada R, et al. Analysis of Ascending and Transverse Aortic Arch Repair in Octogenarians. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(3):774–9.
 35. Trimarchi S, Eagle KA, Nienaber CA, Rampoldi V, Jonker FHW, De Vincentiis C, et al. Role of age in acute type A aortic dissection outcome: Report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(4):784–9.
 36. Fann JI, Sarris GE, Miller DC, Mitchell RS, Oyer PE, Stinson EB, et al. Surgical management of acute aortic dissection complicated by stroke. *Circulation*. 1989;80(3 SUPPL. I).
 37. Estrera AL, Garami Z, Miller CC, Porat EE, Achouh PE, Dhareshwar J, et al. Acute type A aortic dissection complicated by stroke: Can immediate repair be performed safely? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(6):1404–8.
 38. Di Eusano M, Patel HJ, Nienaber CA, Montgomery DM, Korach A, Sundt TM, et al. Patients with type A acute aortic dissection presenting with major brain injury: Should we operate on them? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(3 SUPPL.).

39. Bossone E, Corteville DC, Harris KM, Suzuki T, Fattori R, Hutchison S, et al. Stroke and outcomes in patients with acute type a aortic dissection. *Circulation*. 2013;128(SUPPL.1).
40. Gillinov AM, Lytle BW, Kaplon RJ, Casselman FP, Blackstone EH, Cosgrove DM, et al. Dissection of the ascending aorta after previous cardiac surgery: Differences in presentation and management. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(2):252–60.
41. Rylski B, Desai ND, Bavaria JE, Moser W, Vallabhajosyula P, Pochettino A, et al. Type A aortic dissection after previous cardiac surgery: Results of an integrated surgical approach. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(5):1582–9.
42. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873–926.
43. Melton LJ, Bickerstaff LK, Hollier LH, Peenen HJV, Lie JT, Pairolero PC, et al. Changing incidence of abdominal aortic aneurysms: A population-based study. *Am J Epidemiol*. 1984;120(3):379–86.
44. Ito S, Akutsu K, Tamori Y, Sakamoto S, Yoshimuta T, Hashimoto H, et al. Differences in Atherosclerotic Profiles Between Patients With Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms. *Am J Cardiol*. 2008;101(5):696–9.
45. 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* [Internet]. 2006 Oct [cited 2019 Mar 23];82(4):1400–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996941>
46. Hemminki K, Li X, Johansson S-E, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks of aortic aneurysms among siblings in a nationwide Swedish study. *Genet Med*. 2006;8(1):43–9.
47. Lindsay ME, Dietz HC. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions. *Nature*. 2011;473(7347):308–16.
48. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation* [Internet]. 2005 Feb 15 [cited 2019 Mar 23];111(6):816–28. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000154569.08857>

.7A

49. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009;461(7265):747–53.
50. Pinard A, Jones GT, Milewicz DM. Genetics of Thoracic and Abdominal Aortic Diseases: Aneurysms, Dissections, and Ruptures. *Circ Res*. 2019;124(4):588–606.
51. Isselbacher EM, Cardenas CLL, Lindsay ME. Hereditary influence in thoracic aortic aneurysm and dissection. *Circulation*. 2016;133(24):2516–28.
52. McKUSICK VA. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation*. 1955;11(3):321–42.
53. Kodolitsch YV, De Backer J, Schüler H, Bannas P, Behzadi C, Bernhardt AM, et al. Perspectives on the revised ghent criteria for the diagnosis of marfan syndrome. *Appl Clin Genet*. 2015;8:137–55.
54. Dietz HC, Cutting CR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991;352(6333):337–9.
55. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, Mckusick VA. Life Expectancy and Causes of Death in the Marfan Syndrome. *N Engl J Med*. 1972;286(15):804–8.
56. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1307–13.
57. Lacro RV, Dietz HC, Wruck LM, Bradley TJ, Colan SD, Devereux RB, et al. Rationale and design of a randomized clinical trial of β -blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *Am Heart J*. 2007;154(4):624–31.
58. Chiu H-H, Wu M-H, Wang J-K, Lu C-W, Chiu S-N, Chen C-A, et al. Losartan added to β -blockade therapy for aortic root dilation in marfan syndrome: A randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(3):271–6.
59. 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(45):3491–500.
60. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O’Gara PT, Evangelista A, et al. Aortic diameter ≥ 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: Observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2007;116(10):1120–7.
 61. Trimarchi S, Jonker FHW, Hutchison S, Isselbacher EM, Pape LA, Patel HJ, et al. Descending aortic diameter of 5.5 cm or greater is not an accurate predictor of acute type B aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(3).
 62. 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(7):476–85.
 63. Cabrera Bueno F, Gallego García De Vinuesa P, Evangelista Masip A. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan. *Cardiocre* [Internet]. 2011 Jul;46(3):85–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1889898X11000752>
 64. Judge DP, Biery NJ, Keene DR, Geubtner J, Myers L, Huso DL, et al. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(2):172–81.
 65. Judge DP, Dietz HC. Marfan’s syndrome. *Lancet*. 2005;366(9501):1965–76.
 66. Arnaud P, Hanna N, Aubart M, Leheup B, Dupuis-Girod S, Naudion S, et al. Homozygous and compound heterozygous mutations in the FBN1 gene: Unexpected findings in molecular diagnosis of Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2017;54(2):125–33.
 67. Guo D-C, Gupta P, Tran-Fadulu V, Guidry TV, Leduc MS, Schaefer FV, et al. An FBN1 pseudoexon mutation in a patient with Marfan syndrome: Confirmation of cryptic mutations leading to disease. *J Hum Genet*. 2008;53(11–12):1007–11.
 68. Gillis E, Kempers M, Salemink S, Timmermans J, Cheriex EC, Bekkers SCAM, et al. An FBN1 Deep Intronic Mutation in a Familial Case of Marfan Syndrome: An Explanation for Genetically Unsolved Cases? *Hum Mutat*. 2014;35(5):571–4.

69. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz III HC. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2787-95.
70. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2061-71.
71. 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(3):275-81.
72. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor. *N Engl J Med*. 2006;355(8):788-98.
73. 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. *Ann Cardiothorac Surg* [Internet]. 2017 Nov;6(6):582-94. Available from: <http://www.annalscts.com/article/view/16419/16580>
74. Tran-Fadulu V, Pannu H, Kim DH, Vick III GW, Lonsford CM, Lafont AL, et al. Analysis of multigenerational families with thoracic aortic aneurysms and dissections due to TGFBR1 or TGFBR2 mutations. *J Med Genet*. 2009;46(9):607-13.
75. Pyeritz R, Jondeau G, Moran R, De Backer J, Arbustini E, De Paepe A, et al. Loeys-Dietz syndrome is a specific phenotype and not a concomitant of any mutation in a gene involved in TGF- β signaling. *Genet Med*. 2014;16(8):641-2.
76. MacCarrick G, Loeys B, Dietz HC. Response to Pyeritz et al. *Genet Med*. 2014;16(8):642-4.
77. Goudie DR, D'Alessandro M, Merriman B, Lee H, Szeverényi I, Avery S, et al. Multiple self-healing squamous epithelioma is caused by a disease-specific spectrum of mutations in TGFBR1. *Nat Genet*. 2011;43(4):365-71.
78. Van De Laar IMBH, Oldenburg RA, Pals G, Roos-Hesselink JW, De Graaf BM, Verhagen JMA, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat*

- Genet. 2011;43(2):121-6.
79. Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2004;36(8):855-60.
 80. Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, Doyle JJ, Gallo E, Fert-Bober J, et al. Loss-of-function mutations in TGFB2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet.* 2012;44(8):922-7.
 81. Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JMA, De Graaf BM, Van De Beek G, et al. Mutations in a TGF- β ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(13):1324-36.
 82. 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.
 83. Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, Loeys B. Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Hum Mutat.* 2016;37(6):524-31.
 84. Bradley TJ, Bowdin SC, Morel CFJ, Pyeritz RE. The Expanding Clinical Spectrum of Extracardiovascular and Cardiovascular Manifestations of Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Can J Cardiol.* 2016;32(1):86-99.
 85. Doyle AJ, Doyle JJ, Bessling SL, Maragh S, Lindsay ME, Schepers D, et al. Mutations in the TGF- β repressor SKI cause Shprintzen-Goldberg syndrome with aortic aneurysm. *Nat Genet.* 2012;44(11):1249-54.
 86. Carmignac V, Thevenon J, Adès L, Callewaert B, Julia S, Thauvin-Robinet C, et al. In-frame mutations in exon 1 of SKI cause dominant shprintzen-goldberg syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012;91(5):950-7.
 87. Gallo EM, Loch DC, Habashi JP, Calderon JF, Chen Y, Bedja D, et al. Angiotensin II-dependent TGF- β signaling contributes to Loeys-Dietz syndrome vascular pathogenesis. *J Clin Invest.* 2014;124(1):448-60.
 88. Xu W, Angelis K, Danielpour D, Haddad MM, Bischof O, Campisi J, et al. Ski acts as a co-repressor with Smad2 and Smad3 to regulate the response to type β transforming growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(11):5924-9.
 89. Akiyoshi S, Inoue H, Hanai J-I, Kusanagi K, Nemoto N, Miyazono K, et

- al. c-Ski acts as a transcriptional co-repressor in transforming growth factor- β signaling through interaction with Smads. *J Biol Chem.* 1999;274(49):35269–77.
90. Beighton P, De Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet.* 1988;29(3):581–94.
 91. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet.* 1998;77(1):31–7.
 92. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8–26.
 93. Eagleton MJ. Arterial complications of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *J Vasc Surg.* 2016;64(6):1869–80.
 94. Papagiannis J. Sudden death due to aortic pathology. *Cardiol Young.* 2017;27(S1):S36–42.
 95. Van Hemelrijk C, Renard M, Loeys B. The Loeys-Dietz syndrome: An update for the clinician. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25(6):546–51.
 96. Zhu L, Vranckx R, Van Kien PK, Lalande A, Boisset N, Mathieu F, et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus. *Nat Genet.* 2006;38(3):343–9.
 97. Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Scherer S, Liu Y, Presley C, et al. MYH11 mutations result in a distinct vascular pathology driven by insulin-like growth factor 1 and angiotensin II. *Hum Mol Genet.* 2007;16(20):2453–62.
 98. Zhu L, Bonnet D, BouSSION M, Védie B, Sidi D, Jeunemaitre X. Investigation of the MYH11 gene in sporadic patients with an isolated persistently patent arterial duct. *Cardiol Young.* 2007;17(6):666–72.
 99. Guo D-C, Papke CL, Tran-Fadulu V, Regalado ES, Avidan N, Johnson RJ, et al. Mutations in Smooth Muscle Alpha-Actin (ACTA2) Cause Coronary Artery Disease, Stroke, and Moyamoya Disease, Along with Thoracic Aortic Disease. *Am J Hum Genet.* 2009;84(5):617–27.
 100. Dapunt OE, Galla JD, Sadeghi AM, Lansman SL, Mezrow CK, de Asla RA, et al. The natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Thorac*

- Cardiovasc Surg. 1994;107(5):1323–33.
101. WHEAT Jr. MW, BARTLEY TD. ANEURYSMS OF THE AORTIC ROOT. *Dis Chest*. 1965;47(4):430–8.
 102. Prokop EK, Palmer RF, Wheat Jr. MW. Hydrodynamic forces in dissecting aneurysms. In-vitro studies in a Tygon model and in dog aortas. *Circ Res*. 1970;27(1):121–7.
 103. Boucek RJ, Gunja-Smith Z, Noble NL, Simpson CF. Modulation by propranolol of the lysyl cross-links in aortic elastin and collagen of the aneurysm-prone turkey. *Biochem Pharmacol*. 1983;32(2):275–80.
 104. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term β -adrenergic blockade in marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994;330(19):1335–41.
 105. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff J-M, Edouard T, Dulac Y, Acar P, et al. Effect of Beta-Blockade on Ascending Aortic Dilatation in Children With the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol*. 2007;99(3):406–9.
 106. Gersony DR, McClaughlin 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(3):303–8.
 107. Liao SL, Elmariah S, van der Zee S, Sealove BA, Fuster V. Does medical therapy for thoracic aortic aneurysms really work? Are β -blockers truly indicated? *CON. Cardiol Clin*. 2010;28(2):261–9.
 108. 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(9):1477–83.
 109. Teixido-Tura G, Forteza A, Rodríguez-Palomares J, González Mirelis J, Gutiérrez L, Sánchez V, et al. Losartan Versus Atenolol for Prevention of Aortic Dilatation in Patients With Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 Oct;72(14):1613–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109718358182>
 110. Möberg K, De Nobele S, Devos D, Goetghebeur E, Segers P, Trachet B, et al. The Ghent Marfan Trial - A randomized, double-blind placebo controlled trial with losartan in Marfan patients treated with β -blockers. *Int J Cardiol*. 2012;157(3):354–8.
 111. Ahimastos AA, Aggarwal A, D'Orsa KM, Formosa MF, White AJ,

- Savarirayan R, et al. Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2007;298(13):1539–47.
112. Jovin IS, Duggal M, Ebisu K, Paek H, Oprea AD, Tranquilli M, et al. Comparison of the effect on long-term outcomes in patients with thoracic aortic aneurysms of taking versus not taking a statin drug. *Am J Cardiol.* 2012;109(7):1050–4.
113. Stein LH, Berger J, Tranquilli M, Elefteraides JA. Effect of statin drugs on thoracic aortic aneurysms. *Am J Cardiol.* 2013;112(8):1240–5.
114. Chung AWY, Clarice Yang HH, Radomski MW, Van Breemen C. Long-term doxycycline is more effective than atenolol to prevent thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome through the inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9. *Circ Res.* 2008;102(8).
115. Xiong W, Meisinger T, Knispel R, Worth JM, Baxter BT. MMP-2 Regulates Erk1/2 phosphorylation and aortic dilatation in marfan syndrome. *Circ Res.* 2012;110(12).
116. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: Indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(5).
117. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS, et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(3):476–91.
118. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, et al. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2002 Jan [cited 2019 Mar 23];73(1):17–27; discussion 27-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834007>
119. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(22).
120. Evangelista A. Imaging aortic aneurysmal disease. *Heart.* 2014;100(12):909–15.
121. Svensson LG, Kim K-H, Blackstone EH, Rajeswaran J, Gillinov AM,

- Mihaljevic T, et al. Bicuspid aortic valve surgery with proactive ascending aorta repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(3).
122. Ergin MA, Spielvogel D, Apaydin A, Lansman SL, McCullough JN, Galla JD, et al. Surgical treatment of the dilated ascending aorta: When and how? *Ann Thorac Surg.* 1999;67(6):1834–9.
123. Etz CD, Zoli S, Brenner R, Roder F, Bischoff M, Bodian CA, et al. When to operate on the bicuspid valve patient with a modestly dilated ascending aorta. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(6):1884–92.
124. Kallenbach K, Sundt TM, Marwick TH. Aortic surgery for ascending aortic aneurysms under 5.0 cm in diameter in the presence of bicuspid aortic valve. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(12):1321–6.
125. 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: Executive summary: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on pra. *Circulation.* 2010;121(13).
126. Faggion Vinholo T, Brownstein AJ, Ziganshin BA, Zafar MA, Kuivaniemi H, Body SC, et al. Genes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: 2019 Update and Clinical Implications. *AORTA [Internet].* 2019 Jun 16;07(04):099–107. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-3400233>
127. Brownstein A, Ziganshin B, Kuivaniemi H, Body S, Bale A, Elefteriades J. Genes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *Aorta.* 2017;05(01):11–20.
128. Jondeau G, Ropers J, Regalado E, Braverman A, Evangelista A, Teixedo G, et al. International Registry of Patients Carrying TGFBR1 or TGFBR2 Mutations: Results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9(6):548–58.
129. Regalado ES, Guo D-C, Prakash S, Benseid TA, Flynn K, Estrera A, et al. Aortic Disease Presentation and Outcome Associated with ACTA2 Mutations. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(3):457–64.
130. Milewicz DM, Regalado ES, Guo D-C. Treatment guidelines for thoracic aortic aneurysms and dissections based on the underlying causative gene. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(6 SUPPL.):S2.

131. Aicher D, Langer F, Lausberg H, Bierbach B, Schäfers H-J. Aortic root remodeling: Ten-year experience with 274 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2007 Oct;134(4):909–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522307010434>
132. Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, Greene PS, Shake JG, Caparrelli DJ, et al. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience¹¹This manuscript was adapted in part from the William W. L. Glenn Lecture presented by Dr Gott at the American Heart Association Meeting, New Orleans, LA, Nov 13, 2000. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2002 Feb;73(2):438–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497501033367>
133. Zehr KJ, Orszulak TA, Mullany CJ, Matloobi A, Daly RC, Dearani JA, et al. Surgery for Aneurysms of the Aortic Root. *Circulation* [Internet]. 2004 Sep 14;110(11):1364–71. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000141593.05085.87>
134. David TE, Armstrong S, Manlihot C, McCrindle BW, Feindel CM. Long-term results of aortic root repair using the reimplantation technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2013 Mar;145(3):S22–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522312015164>
135. Porrás Martín C, Mataró López MJ, Sánchez Espín G. Cirugía profiláctica de la aorta y tratamiento del prolapso de la válvula mitral en el síndrome de Marfan. *Cardiocre* [Internet]. 2011 Jul;46(3):97–100. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1889898X1100079X>
136. Forteza A, De Diego J, Centeno J, López MJ, Pérez E, Martín C, et al. Aortic Valve-Sparing in 37 Patients With Marfan Syndrome: Midterm Results With David Operation. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2010 Jan;89(1):93–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497509018451>
137. Cameron DE, Alejo DE, Patel ND, Nwakanma LU, Weiss ES, Vricella LA, et al. Aortic Root Replacement in 372 Marfan Patients: Evolution of Operative Repair Over 30 Years. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2009 May;87(5):1344–50. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497509002203>
138. Cabrera-Bueno F, Mayoral AR, Rodríguez NR, García AJM, Navarro MJ. Síndrome de Marfan. Novedades en su diagnóstico y manejo. *CardiCore* [Internet]. 2011 Jul;46(3):83–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1889898X11000843>
 139. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–24.
 140. Harris SL, Lindsay ME. Role of Clinical Genetic Testing in the Management of Aortopathies. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2021;23(2). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85099744454&doi=10.1007%2Fs11886-020-01435-6&partnerID=40&md5=e04d7c5a4d4cda02025bd1ebd33af7e4>
 141. Rehm HL, Berg JS, Brooks LD, Bustamante CD, Evans JP, Landrum MJ, et al. ClinGen - The clinical genome resource. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(23):2235–42. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84930526399&doi=10.1056%2FNEJMSr1406261&partnerID=40&md5=aa2086d1f6b99ae5e76ee2fcc3b79def>
 142. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2018;19(9):581–90. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85047270381&doi=10.1038%2Fs41576-018-0018-x&partnerID=40&md5=0fe7ca1121c9db4884917c3fe75a11e9>
 143. Renard M, Francis C, Ghosh R, Scott AF, Witmer PD, Adès LC, et al. Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):605–15.
 144. Sinha KP, Goldberg H. Marfan's syndrome: A case with complete dissection of the aorta. *Am Heart J*. 1958;56(6):890–7.
 145. Groth KA, Hove H, Kyhl K, Folkestad L, Gaustadnes M, Vejlstrup N, et al. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome Rare systemic diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1).
 146. Loeys B, De Backer J, Van Acker P, Wettinck K, Pals G, Nuytinck L, et

- al. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat.* 2004;24(2):140–6.
147. Baudhuin LM, Kotzer KE, Lagerstedt SA. Increased frequency of FBN1 truncating and splicing variants in Marfan syndrome patients with aortic events. *Genet Med.* 2015;17(3):177–87.
148. Franken R, Groenink M, De Waard V, Feenstra HMA, Scholte AJ, Van Den Berg MP, et al. Genotype impacts survival in Marfan syndrome. *Eur Heart J.* 2016;37(43):3285–90.
149. Lipscomb KJ, Clayton-Smith J, Harris R. Evolving phenotype of Marfan’s syndrome. *Arch Dis Child.* 1997;76(1):41–6.
150. Stheneur C, Tubach F, Jouneaux M, Roy C, Benoist G, Chevallier B, et al. Study of phenotype evolution during childhood in Marfan syndrome to improve clinical recognition. *Genet Med.* 2014;16(3):246–50.
151. Devereux RB, De Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons >15 years of age. *Am J Cardiol.* 2012;110(8):1189–94.
152. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, et al. Nomograms for Aortic Root Diameters in Children Using Two-Dimensional Echocardiography. *Am J Cardiol.* 2010;105(6):888–94.
153. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(2):167–84.
154. Renner S, Schüler H, Alawi M, Kolbe V, Rybczynski M, Woitschach R, et al. Next-generation sequencing of 32 genes associated with hereditary aortopathies and related disorders of connective tissue in a cohort of 199 patients. *Genet Med.* 2019 Aug 24;21(8).
155. Arnaud P, Hanna N, Benarroch L, Aubart M, Bal L, Bouvagnet P, et al. Genetic diversity and pathogenic variants as possible predictors of severity in a French sample of nonsyndromic heritable thoracic aortic aneurysms and dissections (nshTAAD). *Genet Med [Internet].* 2019;21(9):2015–24. Available from:

- <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85061327324&doi=10.1038%2Fs41436-019-0444-y&partnerID=40&md5=538a8378bfed34cd96f008a5c1e0aa74>
156. Guo D-C, Hostetler EM, Fan Y, Kulmacz RJ, Zhang D, Nickerson DA, et al. Heritable Thoracic Aortic Disease Genes in Sporadic Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21):2728–30.
 157. Hicks KL, Byers PH, Quiroga E, Pepin MG, Shalhub S. Testing patterns for genetically triggered aortic and arterial aneurysms and dissections at an academic center. *J Vasc Surg [Internet]*. 2018;68(3):701–11. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85042667874&doi=10.1016%2Fj.jvs.2017.12.023&partnerID=40&md5=0ed58af8005cec5cae85a011702bce62>
 158. Weerakkody R, Ross D, Parry DA, Ziganshin B, Vandrovcova J, Gampawar P, et al. Targeted genetic analysis in a large cohort of familial and sporadic cases of aneurysm or dissection of the thoracic aorta. *Genet Med*. 2018 Nov 15;20(11).
 159. Ziganshin BA, Bailey AE, Coons C, Dykas D, Charilaou P, Tanriverdi LH, et al. Routine genetic testing for thoracic aortic aneurysm and dissection in a clinical setting. *Ann Thorac Surg [Internet]*. 2015;100(5):1604–11. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84945952200&doi=10.1016%2Fj.athoracsur.2015.04.106&partnerID=40&md5=f20a13cae29298dc4600c8445181a1d1>
 160. Rigelsky CM, Moran RT. Genetics of syndromic and nonsyndromic aortopathies. *Curr Opin Pediatr [Internet]*. 2019;31(6):694–701. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85074622413&doi=10.1097%2FMOP.0000000000000836&partnerID=40&md5=a0e21f6c13a9cbac595426ce7d4f4bcb>
 161. Verstraeten A, Luyckx I, Loeys B. Aetiology and management of hereditary aortopathy. *Nat Rev Cardiol [Internet]*. 2017;14(4):197–208. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85009959852&doi=10.1038%2Fnrcardio.2016.211&partnerID=40&md5=0ed58af8005cec5cae85a011702bce62>

d5=8f2485b1aa6edb13e41cfe498b5c359d

162. Overwater E, Marsili L, Baars MJH, Baas AF, van de Beek I, Dulfer E, et al. Results of next-generation sequencing gene panel diagnostics including copy-number variation analysis in 810 patients suspected of heritable thoracic aortic disorders. *Hum Mutat.* 2018 Sep;39(9).
163. Wooderchak-Donahue W, Vansant-Webb C, Tvrdik T, Plant P, Lewis T, Stocks J, et al. Clinical utility of a next generation sequencing panel assay for Marfan and Marfan-like syndromes featuring aortopathy. *Am J Med Genet Part A [Internet].* 2015;167(8):1747–57. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84937977490&doi=10.1002%2Fajmg.a.37085&partnerID=40&md5=b14204525ba189fbf2b34645c19b4657>
164. Campens L, Callewaert B, Mosquera LM, 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 [Internet].* 2015;10(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84924218597&doi=10.1186%2Fs13023-014-0221-6&partnerID=40&md5=088f11862f72ba6367ad32eb7eabd65c>
165. Fang M, Yu C, Chen S, Xiong W, Li X, Zeng R, et al. Identification of Novel Clinically Relevant Variants in 70 Southern Chinese patients with Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection by Next-generation Sequencing. *Sci Rep [Internet].* 2017;7(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85028607290&doi=10.1038%2Fs41598-017-09785-y&partnerID=40&md5=09e1ce0bfc23a54cb81b476af81d6b91>
166. Proost D, Vandeweyer G, Meester JAN, Salemink S, Kempers M, Ingram C, et al. Performant Mutation Identification Using Targeted Next-Generation Sequencing of 14 Thoracic Aortic Aneurysm Genes. *Hum Mutat.* 2015;36(8):808–14.
167. Poninska JK, Bilinska ZT, Franaszczyk M, Michalak E, Rydzanicz M, Szpakowski E, et al. Next-generation sequencing for diagnosis of thoracic aortic aneurysms and dissections: Diagnostic yield, novel mutations and genotype phenotype correlations. *J Transl Med [Internet].* 2016;14(1). Available from:

- <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85007578496&doi=10.1186%2Fs12967-016-0870-4&partnerID=40&md5=95f148ec8b843ce608e59d4793fb413f>
168. Bruno L, Tredici S, Mangiavacchi M, Colombo V, Mazzotta GF, Sirtori CR. Cardiac, skeletal, and ocular abnormalities in patients with Marfan's syndrome and in their relatives. Comparison with the cardiac abnormalities in patients with kyphoscoliosis. *Br Heart J*. 1984;51(2):220–30.
 169. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of marfan syndrome. *Circulation*. 2008;117(21):2802–13.
 170. Pyeritz RE. Marfan syndrome: improved clinical history results in expanded natural history. *Genet Med [Internet]*. 2019;21(8):1683–90. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85058971089&doi=10.1038%2Fs41436-018-0399-4&partnerID=40&md5=c343ec617b596864a503c2869b4317ec>
 171. 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 Part C Semin Med Genet [Internet]*. 2017 Mar;175(1):40–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.c.31553>
 172. Wallace SE, Regalado ES, Gong L, Janda AL, Guo D-C, Russo CF, et al. MYLK pathogenic variants aortic disease presentation, pregnancy risk, and characterization of pathogenic missense variants. *Genet Med*. 2019;21(1):144–51.
 173. Gillis E, Kumar AA, Luyckx I, Preuss C, Cannaeerts E, van de Beek G, et al. Candidate Gene Resequencing in a Large Bicuspid Aortic Valve-Associated Thoracic Aortic Aneurysm Cohort: SMAD6 as an Important Contributor. *Front Physiol [Internet]*. 2017 Jun 13;8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2017.00400/full>
 174. Luyckx I, MacCarrick G, Kempers M, Meester J, Geryl C, Rombouts O, et al. Confirmation of the role of pathogenic SMAD6 variants in bicuspid aortic valve-related aortopathy. *Eur J Hum Genet [Internet]*. 2019 Jul 22;27(7):1044–53. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41431-019-0363-z>
 175. Groenink M, De Roos A, Mulder BIM. Changes in aortic distensibility and

pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the marfan syndrome. Radiology [Internet]. 1999;210(1):293. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-33748481083&partnerID=40&md5=454af7d679fd39010d63c2852493f5bb>

176. Tsipouras P, Del Mastro R, Sarfarazi M, Del Mastro R, Kilpatrick M, Lee B, et al. Genetic linkage of the marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. *N Engl J Med.* 1992;326(14):905–9.
177. Rybczynski M, Mir TS, Sheikhzadeh S, Bernhardt AMJ, Schad C, Treede H, et al. Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 2010;106(7):1048–53.
178. David TE, David CM, Manlihot C, Colman J, Crean AM, Bradley T. Outcomes of Aortic Valve-Sparing Operations in Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(13):1445–53.
179. Ramachandra CJA, Mehta A, Guo KWQ, Wong P, Tan JL, Shim W. Molecular pathogenesis of Marfan syndrome. *Int J Cardiol.* 2015;187(1):585–91.
180. Collod-Bérout G, Le Bourdelles S, Ades L, Ala-Kokko L, Booms P, Boxer M, et al. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database. *Hum Mutat.* 2003;22(3):199–208.
181. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: An international study. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):454–66.
182. Schrijver I, Liu W, Brenn T, Furthmayr H, Francke U. Cysteine substitutions in epidermal growth factor-like domains of fibrillin-1: Distinct effects on biochemical and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet.* 1999;65(4):1007–20.
183. Rand-Hendriksen S, Tjeldhorn L, Lundby R, Semb SO, Offstad J, Andersen K, et al. Search for correlations between FBN1 genotype and complete Ghent phenotype in 44 unrelated Norwegian patients with Marfan syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2007;143(17):1968–77.

184. Franken R, Den Hartog AW, Radonic T, Micha D, Maugeri A, Van Dijk FS, et al. Beneficial Outcome of Losartan Therapy Depends on Type of FBN1 Mutation in Marfan Syndrome. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(2):383–8.
185. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, Ripoll-Vera T, Evangelista-Masip A, Moya-Mitjans À, et al. Plan of Action for Inherited Cardiovascular Diseases: Synthesis of Recommendations and Action Algorithms | Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(3):300–9.
186. Comeglio P, Johnson P, Arno G, Brice G, Evans A, Aragon-Martin J, et al. The importance of mutation detection in Marfan syndrome and Marfan-related disorders: report of 193 FBN1 mutations. *Hum Mutat.* 2007 Sep;28(9):928.
187. Guida V, Chiappe F, Ferese R, Usala G, Maestrone G, Iannascoli C, et al. Novel and recurrent JAG1 mutations in patients with tetralogy of Fallot. Vol. 80, *Clinical genetics.* Denmark; 2011. p. 591–4.
188. Mademont-Soler I, Mates J, Yotti R, Espinosa MA, Pérez-Serra A, Fernandez-Avila AI, et al. Additional value of screening for minor genes and copy number variants in hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One.* 2017;12(8):e0181465.
189. Wei X, Ju X, Yi X, Zhu Q, Qu N, Liu T, et al. Identification of sequence variants in genetic disease-causing genes using targeted next-generation sequencing. *PLoS One.* 2011;6(12):e29500.
190. Lerner-Ellis JP, Aldubayan SH, Hernandez AL, Kelly MA, Stuenkel AJ, Walsh J, et al. The spectrum of FBN1, TGFβR1, TGFβR2 and ACTA2 variants in 594 individuals with suspected Marfan Syndrome, Loeys–Dietz Syndrome or Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections (TAAD). *Mol Genet Metab.* 2014 Jun;112(2).
191. Rommel K, Karck M, Haverich A, von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Müller G, et al. Identification of 29 novel and nine recurrent fibrillin-1 (FBN1) mutations and genotype-phenotype correlations in 76 patients with Marfan syndrome. *Hum Mutat.* 2005 Dec;26(6):529–39.
192. Matsukawa R, Iida K, Nakayama M, Mukai T, Okita Y, Ando M, et al. Eight novel mutations of the FBN1 gene found in Japanese patients with

- Marfan syndrome. *Hum Mutat.* 2001;17(1):71–2.
193. Tjeldhorn L, Rand-Hendriksen S, Gervin K, Brandal K, Inderhaug E, Geiran ODD, et al. Rapid and efficient FBN1 mutation detection using automated sample preparation and direct sequencing as the primary strategy. *Genet Test.* 2006;10(4):258–64.
 194. Arbustini E, Grasso M, Ansaldi S, Malattia C, Pilotto A, Porcu E, et al. Identification of sixty-two novel and twelve known FBN1 mutations in eighty-one unrelated probands with Marfan syndrome and other fibrillinopathies. *Hum Mutat.* 2005 Nov;26(5):494.
 195. Liu WO, Oefner PJ, Qian C, Odom RS, Francke U. Denaturing HPLC-identified novel FBN1 mutations, polymorphisms, and sequence variants in Marfan syndrome and related connective tissue disorders. *Genet Test.* 1(4):237–42.
 196. Stheneur C, Collod-Bérout G, Faivre L, Buyck JF, Gouya L, Le Parc J-M, et al. Identification of the minimal combination of clinical features in probands for efficient mutation detection in the FBN1 gene. *Eur J Hum Genet.* 2009 Sep;17(9):1121–8.
 197. Shentu X, Tang X, Ye P, Jin C, Wang W, Yao K. [Computer construction and analysis of protein models of mutant fibrillin-1 gene in Marfan's syndrome]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2009 Aug;45(8):699–702.
 198. Oh MR, Kim JS, Beck NS, Yoo HW, Lee HJ, Kohsaka T, et al. Six novel mutations of the fibrillin-1 gene in Korean patients with Marfan syndrome. *Pediatr Int.* 2000 Oct;42(5):488–91.
 199. Magyar I, Colman D, Arnold E, Baumgartner D, Bottani A, Fokstuen S, et al. Quantitative sequence analysis of FBN1 premature termination codons provides evidence for incomplete NMD in leukocytes. *Hum Mutat.* 2009 Sep;30(9):1355–64.
 200. Körkkö J, Kaitila I, Lönnqvist L, Peltonen L, Ala-Kokko L. Sensitivity of conformation sensitive gel electrophoresis in detecting mutations in Marfan syndrome and related conditions. *J Med Genet.* 2002 Jan;39(1):34–41.
 201. Milewicz DM, Grossfield J, Cao SN, Kielty C, Covitz W, Jewett T. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *J Clin Invest.* 1995 May;95(5):2373–8.

202. Bhave NM, Nienaber CA, Clough RE, Eagle KA. Multimodality Imaging of Thoracic Aortic Diseases in Adults. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(6):902–19.
203. Cigarroa JE, Isselbacher EM, DeSanctis RW, Eagle KA. Diagnostic Imaging in the Evaluation of Suspected Aortic Dissection -- Old Standards and New Directions. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Jan 7;328(1):35–43. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199301073280107>

Abreviaturas:

AAA = Aneurisma de la aorta abdominal

AAT= Aneurisma de la aorta torácica

ADATF = Aneurismas y disecciones de la aorta torácica familiares

AD = Autosómico dominante

AR = Autosómico recesivo

ARA-II = Antagonista del receptor de la Angiotensina-II

BB = Intervención de Bono-Bentall

CMLV = Célula del músculo liso vascular

DAo = Disección aórtica

ETC = Enfermedad del tejido conectivo

ETE = Ecocardiograma transesofágico

ETT = Ecocardiograma transtorácico

IECA = Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

MEC = Matriz extracelular

P/PP = Variantes patogénicas o probablemente patogénicas

RMN = Resonancia magnética nuclear

SED = Síndrome de Ehlers-Danlos

SEDv = Síndrome de Ehlers-Danlos subtipo Vascular

SLD = Síndrome de Loews-Dietz

SMF = Síndrome de Marfan

SSG = Síndrome de Shprintzen-Goldberg

SV = Senos de Valsalva

TC = Tomografía computerizada

TGF = Factor transformante de crecimiento

UST = Unión sinotubular

VAB = Válvula aórtica bicúspide

VUS = Variante de significado incierto (por sus siglas en inglés, *variant of unknown significance*)

10. ANEXOS

Tabla Complementaria 1. Genes asociados con aneurismas y/o disecciones de la aorta torácica hereditarios sindrómicos y no sindrómicos hasta 2019, asociados a sus características vasculares (Modificado de Pinard et al y Vinholo et al).(50,126)

Riesgo conocido de AATH	Nombre del Gen	Proteína	Herencia	Síndrome asociado	Nº OMIM	Vía implicada
Definitivo	ACTA2	Actina $\alpha 2$ del músculo liso	AD	Sdme disfunción del músculo liso	613834	Contracción de la CML
	COL3A1	Protocógeno tipo III	AD	Sdme Ehlers-Danlos Vascular	130050	MEC
	FBN1	Fibrilina-1	AD	Sdme de Marfan	154700	MEC
	MYH11	Cadena pesada 11 de la miosina del músculo liso	AD		132900	Contracción de la CML
	SMAD3	Mothers against decapentaplegic drosophila homolog 3	AD	Sdme Loeys-Dietz 3	613795	TGF- β
	TGFB2	TGF- $\beta 2$	AD	Sdme Loeys-Dietz 4	614816	TGF- β
	TGFBR1	Receptor de TGF- β tipo I	AD	Sdme Loeys-Dietz 1	609192	TGF- β
	TGFBR2	Receptor de TGF- β tipo II	AD	Sdme Loeys-Dietz 2	610168	TGF- β
	MYLK	Cadena ligera de la miosina quinasa	AD		613780	Contracción de la CML
	COL3A1*	Cadena de colágeno 3 $\alpha 1$	AD	Sdme Ehlers-Danlos IV	130050	MEC
Fuerte	LOX	Lisil-oxidasa	AD	Manifestaciones músculo-esqueléticas SMF	617168	MEC
	PRKG1	Protein-quinasa cGMP-dependiente tipo I	AD		615436	Contracción de la CML
Moderado	EFEMP2	Proteína de la MEC fibulin-like continente de EGF (fibulina 4)	AR	Sdme cutis laxa tipo 1B	614437	MEC
	COL1A2, COL5A1, COL5A2*	Cadena de colágeno 1 $\alpha 2$, 5 $\alpha 1$ y 5 $\alpha 2$	AD	Sdme Ehlers-Danlos VII, I y II	130060 130000	MEC
	ELN	Elastina	AD	Sdme cutis laxa	123700	MEC

	<i>FBN2</i>	Fibrilina 2	AD	Aracnodactilia contractual congénita	121050	MEC
	<i>FLNA</i>	Filamina A	Recesivo o ligado a X	Displasia cardiaca valvular	314400	
	<i>NOTCH1</i>	Notch 1	AD		109730	Contracción de la CML
	<i>SLC2A10</i>	Solute carrier family 2 member 10	AR	Sdme de tortuosidad arterial	208050	TGF-β
	<i>SMAD4</i>	Mothers against decapentaplegic drosophila homolog 3	AD	Poliposis juvenil / Sdme hemorragia teleangiectasia hereditaria	175050	TGF-β
	<i>SKI</i>	Protooncogen SKI	AD	Sdme Shprintzen-Goldberg	182212	TGF-β
Incierto (genes reportados recientemente)	<i>BGN</i>	Biglicano	Recesivo o ligado a X	Manifestaciones músculo-esqueléticas SMF	300989	MEC
	<i>FOXE3</i>	Forkhead box E3	AD		617349	
	<i>HCN4</i>	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated potassium channel 4	AD		163800	
	<i>JAG1</i>	Jagged canonical Notch ligand 1.	AD	Sdme de Alagille-Watson	118450	Contracción de la CML
	<i>MAT2A</i>	Metionina adenosiltransferasa II α	AD			
	<i>MFAP5</i>	Microfibrillar-associated protein 5	AD	Manifestaciones músculo-esqueléticas SMF		MEC
	<i>SMAD2</i>	Mothers against decapentaplegic drosophila homolog 2	AD			TGF-β
	<i>TGFB3</i>	TGF-β3	AD	Sdme Loeys-Dietz 5	615582	TGF-β
	<i>LTBP3</i>	Latent TGF-β3 binding protein 3	AR	Sdme anomalías dentarias y baja estatura	601216	MEC y TGF-β
	<i>ARIH1</i>	Ariadne drosophila homolog 1	AD			
<p>AD = Autosómico dominante; AR = Autosómico recesivo; CML = Célula muscular lisa; MEC = Matriz extracelular; Sdme = Síndrome; SMF = Síndrome de Marfan.</p>						



Tabla complementaria 2.- Variantes y características clínicas de los pacientes con sospecha de ADATH sin rasgos extra-vasculares definitivos para patología sindrómica.

Variante genética									Características fenotípicas						
Nº Familia	Gen	Exón	Cambio nucleótido	Cambio proteína	Significado	Tipo	Patogenicidad	Descrita	Nº Familiares	Sexo	Ead	Aorta	Otros hallazgos vasculares	Hallazgos extra-vasculares	Antecedentes Familiares
1	TGFB2	Exón 7	c.1684C>T	p.Arg562Cys	Missense	Sus	Patog	No	3	M	45	Normal			DTA (V 62a)
										V	3	Normal			
										V	8	DAL		Úvula bífida	
2	TGFB1	Exón 5	c.934 C>A	p.Gly312Ser	Missense	Sus	Patog	SI	4	V	52	AAT (Yacoub 48a)	AAA (BPAF 50a)		MS (45a)
										V	21	AAT		Escoliosis	
										M	32	Normal			
										V	15	Normal			
3	COL3A1	Intrón 14	c.951+5 G>T		Intrónica	Sus	ProbPat	No	2	V	43	DAL	AAIC, MS (RVIA 48a)	Luxaciones articulares, Hallazgos faciales, Rotura intestinal espontánea	MS (V 48a)
										M	9	Normal			
4	COL3A1	Exón 9	c.719G>A	p.Gly240Glu	Missense	Sus	ProbPat	No	4	M	54	DAL	RAE	Escoliosis, luxaciones articulares	DTA (V 40a)
										M	51	Normal	PVM		

										V	13	Normal		Dismorfogenesis Pierre-Robin-Like	
										M	17	Normal		Signo muñeca y pulgar	
5	COL3A1	Exón 20	c.1358G>T	p.Gly453Val	Missense	Sus	ProbPat	No	4	M	46	Normal	RAA, PVM	Miomas uterinos	MS (V 60a)
										V	13	Normal	PVM		
										V	47	Normal		Diverticulitis perforada	
										V	47	Normal	PVM		
6	COL3A1	Exón 29	c.1988G>A	p.gly663Asp	Missense	Sus	ProbPat	No	1	M	33	Normal	AAI, DAI, ATTP		
7	FBN2	Exón 2	c.287_289del	p.Tyr96del	Frameshift	Del	VUS	No	1	M	11	Normal	PVM	Signo muñeca y pulgar, <i>pectus excavatum</i> , escoliosis y extensión del codo	
8	FLNA	Exón 46	g.153578106delG ¿c.7713delA? /	p.Met2490Trpfs*46	Frameshift	Del	ProbPat	No	1	M	54	AAT (Yacoub 44a)	IAo	Heterotopia nodular en sustancia gris periventricular	
	ANK2		g.114288940C>T	p.Gln3751*	Nonsense	Sus	VUS								
9	COL3A1	Exón 32	c.2254G>A	p.Asp752Asn	Missense	Sus	VUS	No	4	M	69	DAL			MS (M 32a), MS (V 47a)
										M	40	Normal			
										V	73	DAL			
										M	32	Normal			
10	MYH7		g.23889398C>T	p.Ala1128Thr	Missense	Sus	VUS	No	1	V	66	AAT (David 55a)		<i>Pectus carinatum</i> , relación extremidades > 1	MS (V 45a), DTA (M 52a)
	MYPN		g.69934268T>C	p.Arg136*	Nonsense	Sus	VUS	No							

11	MYBPC3			p.Met854Ile	Missense	Sus	VUS	No	1	V	59	DAL	IAo	Miopía	MS (V 52a), DTA (V 60a)
12	ACTA2	Exón 3	c.283G>A	p.Glu95Lys	Missense	Sus	ProbPat	No	1	V	43	DTA (BB+SCA 33a)	ACV (37a)		
13	MYH11	Exón 27	c.3766A>C	p.Lys1256Gln	Missense	Sus	PosiblPat	No	3	V	47	AAT (BB 32a)		<i>Pectus carinatum,</i> escoliosis, relación extremidades > 1	MS (M 29a)
										V	20	Normal			MS (M 29a)
										V	62	Normal			MS (M 29a)
14	FBN1	Intrón 47	g.48738893G>T			Sus	VUS	Sí(186)	2	V	51	DAL		Enfermedad del nodo sinusal (MCP 45a)	MS (40a)
	COL4A5	Exón 16	c.899C>T	p.Pro300Leu	Missense	Sus	VUS	No							
	COL4A5	Exón 16	c.899C>T	p.Pro300Leu	Missense	Sus	VUS	No		M	21	Normal			
15	MYH11	Exón 16	c.2005C>T	p.Arg669Cys	Missense	Sus	VUS	No		V	40	DAL			
16	MYH11	Exón 38	c.5375G>A	p.Arg1792Gln	Missense	Sus	PosiblPat	No	2	M	41	Normal		Signo muñeca- pulgar, extensión de codo y miopía	MS (V 40a)
	MYLK	Exón 14	c.1877T>C	p.Leu626Pro	Missense	Sus	VUS	No							
	COL5A1	Exón 62	c.4892C>T	p.Thr1631Met	Missense	Sus	VUS	No		V	35	Normal			
	MYLK	Exón 14	c.1877T>C	p.Leu626Pro	Missense	Sus	VUS	No							
	COL5A1	Exón 62	c.4892C>T	p.Thr1631Met	Missense	Sus	VUS	No							
17	COL1A2	Intrón 38	c.2349+23_2349+24insTC		Frameshift	Ins	VUS	No	1	V	44	DAL			
18	FLNA	Exón 8	c.1082C>T	p.Ala361Val	Missense	Sus	VUS	No	1	M	70	DAL			DTA (V 60a)
19	JAG1	Exón 7	c.925G>C, ,	p.Gly309Arg	Missense	Sus	VUS	Sí(187)	3	V	57	DTA (BB 41a)			MS (M 58a)
	MYBPC3	Exón 24	c.2311G>A	p.Val771Met	Missense	Sus	VUS	Sí(188)							
	NOTCH1	Exón 21	c.3374C>T	p.Ala1125Val	Missense	Sus	VUS	No		V	23	Normal			
	JAG1	Exón 7	c.925G>C	p.Gly309Arg	Missense	Sus	VUS	Sí(187)							

										M	28	Normal		Miopía	
	MYBPC3	Exón 24	c.2311G>A	p.val771Met	Missense	Sus	VUS	Sí(188)		M	25	Normal		Miopía	
	NOTCH1	Exón 21	c.3374C>T	p.Ala1125Val	Missense	Sus	VUS	No							
20	FBN1	Exón 14	c.1663T>G	p.Cys555Gly	Missense	Sus	Patog	No	2	V	41	DTA (Yacoub 37a)			AAT (V 65a)
										V	7	DAL		<i>Pectus caruinatum</i>	
21	MYH11	Exón 10	c.1109C>T	p.Ala370Val	Missense	Sus	VUS	No	3	V	55	AAT (BB 42a)			
										M	28	Normal			
										M	27	Normal			
22	COL5A1	Exón 61	c.4647A>C	p.His1559Pro,	Missense	Sus	VUS	No	4	V	55	Normal			DTA (V 53a)
	COL5A2	Exón 1	c.1A>G	p.Met1Val	Missense	Sus	VUS	No		V	13	Normal		Hiperlaxitud	
	COL5A2	Exón 1	c.1A>G	p.Met1Val	Missense	Sus	VUS	No		V	25	Normal			
										V	27	Normal			
23	COL1A2	Exón 19	c.1024A>G	p.Arg342Gly	Missense	Sus	VUS	No	4	V	49	DAL			
										M	13	Normal		<i>Pectus excavatum</i>	
										M	15	Normal			
										M	44	Normal			
24	COL5A2	Exón 25	c.1699G>A	p.Gly567Arg	Missense	Sus	VUS	No	2	M	27	Normal			DTA (V 48a)
										V	44	DAL			
25	TGFBR2	Exón 5	c.1325G>A	p.Gly442Glu	Missense	Sus	PosiblPat	No	1	M	29	AAT (David 26a)		Hipertelorismo, <i>pectus excavatum</i> , apiñamiento dental, úvula bífida	DTA (V 32a)

26	<i>FBN1</i>	Exón 66	c.2331T>C	Región no codificante		Sus	VUS	No	1	M	45	DAL			DTA (V 50a, V 73a)
	<i>COL3A1</i>	Intrón 4	c.448-33A>C		Intrónica	Sus	VUS	No							
27	<i>COL1A1</i>	Intrón 8	c.642+18A>G		Intrónica	Sus	VUS	No	1	V	58	DAL	ATC, AAR, AAI		MS (V 72a)
28	<i>COL1A1</i>	Exón 31	c.2077C>T	p.Pro693Ser	Missense	Sus	VUS	No	2	V	18	DAL		<i>Pectus excavatum, apiñamiento dental, pes planus</i>	
										M	48	Normal	PVM		
29	<i>COL5A1</i>	Exón 38	c.2992G>A	p.Val998Met	Missense	Sus	VUS	No	2	V	24	Normal			DTA (V 61a)
										M	26	Normal			
30	<i>MYH11</i>	Exón 11	c.1199G>A	p.Arg400His	Missense	Sus	VUS	No	1	V	51	AAT (BB 50a)	VAoBicA		MS (M 35a), AAT (V 45a)
31	<i>TGFB3</i>	Intrón 5	c.927-19T>G		Intrónica	Sus	VUS	No	1	V	66	AAT (BB 57a)	AAA, AAIC		
32	<i>FBN1</i>	Exón 22	c.2645C>T	p.Ala882Val	Missense	Sus	Patog	Sí	1	M	49	DAL			DTA (M 67a)
33	<i>SMAD6</i>	Exón 1	c.277A>C	p.Met93Leu	Missense	Sus	VUS	No	3	V	58	AAT (Yacoub 57a)			AC (M 13a), DTA (V 20a)
										V	55	DAL			
	<i>TNXB</i>	Exón 9	c.3475C>T	p.Pro1159Ser	Missense	Sus	VUS	No		M	53	DAL			
34	<i>TGFB3</i>	Intrón 1	c.352+1G>C		Intrónica	Sus	Patog	No		V	41	AAT (Yacoub y AMI-DA 36a)		<i>Pectus carinatum, escoliosis</i>	
35	<i>FBN1</i>	Exón 51	c.6186T>G	p.Tyr2062*	Nonsense	Sus	Patog	Sí(147)	1	V	53	AAT (BB 40a)		<i>Pectus carinatum, escoliosis, relación extremidades > 1</i>	

36	COL5A2	Exón 14	c.911A>G	p.His304Arg	Missense	Sus	VUS	No	1	V	11	DAL	DAP, VINC	Sdme de Adams-Oliver	
37	COL5A1	Intrón 49	c.3096+10C>T		Intrónica	Sus	VUS	No	1	V	75	AAT (EP)	AAA, PVM		
	COL5A1	Exón 2	c.193C>T	p.Arg65Trp	Missense	Sus	VUS	No							
38	COL5A1	Exón 27	c.2366C>G	p.Pro789Arg	Missense	Sus	VUS	No	1	V	57	AAT (TSC 44a)			AAT (M 80a), DTA (V a)
39	MYH11	Exón 34	c.4861_4863delAAG	p.Lys1621del	Intrónica	Del	VUS	No	1	M	56	DAL			AAT (V 34a)
	COL5A1	Exón 30	c.2524C>A	p.Pro842Thr	Missense	Sus	VUS	No							
	COL5A2	Exón 52	c.4097T>C	p.Met1366Thr	Missense	Sus	VUS	No							
40	FBN2	Exón 6	c.6267G>T	p.Met221Ile	Missense	Sus	VUS	No	1	M	71	DAL			AAT (24a)
	COL5A1	Intrón 42	c.3366+49G>A		Intrónica	Sus	VUS	No							
41	FLNA	Exón 5	c.769G>A	p.Val257Ile	Missense	Sus	VUS	No	1	M	5	Normal			DTA (V 40a)
42	PKP2	Exon 3	c.775_776insG	p.Glu259Glyfs*77	Frameshift	Ins	ProbPat (MAVD)	No	1	V	56	DAL	AAA, AAIC		MS (50a), DTA (V 18a)
43	FBN1	Exón 58	c.7039_7040delAT	p.Met2347Valfs*19	Frameshift	Del	Patog	Sí	1	V	50	DTA (Yaoub 49a)			
44	FBN1	Exón 3	c.213G>C	p.Trp71Cys	Missense	Sus	ProbPat	No	1	M	68	AAT			
45	FBN1	Exón 5	c.349C>T	p.Gln117X	Nonsense	Sus	Patog	No	1	M	33	DAL	PVM		DTA (M 42a)
46	FBN1	Exón 12	c.4283G>C	p.Arg1428Pro	Missense	Sus	ProbPat	No	1	M	11	Normal	PVM		
47	FBN1	Exón 37	c.4588C>T	p.Arg1530Cys	Missense	Sus	Patog	Sí	1	M	61	DAL (RVM + Yacoub 55a)	PVM		
48	FBN1	Exón 42	c.5266_5278del	p.Val1756Xfs169	Frameshift	Del	ProbPat	No	1	V	53	DTA (BB 31a)			
49	FBN1	Exón 45	c.5518C>T	p.Arg1840Cys	Missense	Sus	ProbPat	No	1	M	34	Normal	DCE		
50	FBN1	Exón 48	c.5834G>A	p.Gly1945Asp	Missense	Sus	ProbPat	No	1	M	34	DAL			MS (V 50a)
51	FBN1	Exón 55	c.6658C>T	p.Arg2220X	Nonsense	Sus	ProbPat	Sí	1	M	51	AAT (David 43a), DTB (45a)			MS (M 40a)

52	<i>FBN1</i>	Exón 59	c.7276_7278delCAT	p.His2426del	Frameshift	Del	VUS	No	2	V	58	AAT (Yacoub 55a)			
										V	24	DAL	PVM		
53	<i>FBN1</i>	Exón 65	c.8609T>G	p.Leu2870Arg	Missense	Sus	ProbPat	No	3	F	59	DAL			DTA (M 72a)
										F	28	Normal			
										V	19	DAL			
54	<i>MYLK</i>		c.3076G>A	p.Val1026Met	Missense	Sus	VUS	No	1	V	66	DAL			
	<i>COL4A1</i>		4483C>T	Arg1495Cys	Missense	Sus	VUS	No							
55	<i>TGFB3</i>		c.112A>T	p.Lys38*	Nonsense	Sus	ProbPat	No	1	M	29	Normal (aspecto piriforme)	PVM	Hiperlaxitud, escoliosis leve, <i>pectus excavatum</i> , miopía	
56	<i>COL1A2</i>				Missense	Sus	VUS	No	1	M	15	DAL		Miopía	
57	<i>COL3A1</i>		c.2105G>T	p.Gly702Val	Missense	Sus	Patog	No	1	M	37	Normal		Colitis isquémica perforada, luxación recidivante de hombro, fragilidad vascular	
58	<i>COL3A1</i>		c.3694G>A	Asp1232Asn	Missense	Sus	VUS	No	2	V	63	DAL	PVM	<i>Pectus excavatum</i>	
										V	36	DAL	PVM	<i>Pectus carinatum</i>	
59	<i>FBN2</i>		c.5354-1G>T		Intrónica	Sus	VUS	No	1	V	45	DAL	VAoBicA		

En negrita, los casos índice de aquellas variantes detectadas en más de un miembro de una familia. **En rojo**, variantes de las que no se dispone de algún aspecto informativo.

Abreviaturas: **AAA** = Aneurisma de aorta abdominal; **AAI** = Aneurisma de arteria iliaca; **AAR** = Aneurisma de arteria renal; **AAT** = Aneurisma de aorta torácica; **AC** = Aneurisma cerebral; **ACV** = Accidente cerebrovascular; **ATC** = Aneurisma del tronco celíaco; **ATTP** = Aneurisma tronco tibio-peroneo; **BB** = Bono-Bentall; **DAI** = Disección arteria iliaca; **DAP** = Ductus arterioso persistente; **DCE** = Disección coronaria espontánea; **Del** = Delección; **DTA** = Disección tipo A; **DTB** = Disección tipo B; **EP** = Endoprótesis; **Ins** = Inserción; **M** = Mujer; **MCP** = Implante de marcapasos definitivo; **MS** = Muerte súbita; **Patog.** = Variante patogénica; **ProbPat** = Variante probablemente patogénica; **PVM** = Prolapso de la válvula mitral; **RAA** = Rotura de la aorta abdominal; **RAE** = Rotura de la arteria esplénica; **SCA** = Sustitución cayado aórtico; **Sus** = Sustitución; **TSC** = Tubo supracoronario; **VAoBicA** = Válvula aórtica bicúspide tipo A; **V** = Varón; **VINC** = Ventrículo izquierdo no compactado; **VUS** = Variante de significado incierto.

Tabla complementaria 3.- Variantes en *FBN1* y características fenotípicas de los pacientes portadores.

Variante genética								Características fenotípicas							SMF
Significado	Tipo	Exon/ Intron	Cambio nucleótido	Cambio proteína	Dominio	Herencia	Descripción	Nº Familiares	Sexo	Edad	Vascular	Sistémico ≥7	Ocular	Antecedentes Familiares	
Missense	Sus	Exón 1	c.3G>A	p.Met1Lle	Péptido señal	Madre	No	1	M	48	PVM	Sí	EL, MM		No
Missense	Sus	Exón 2	c.175T>C	p.Cys59Arg	4-cys motif LTBP-like	Padre	Sí(189)	1	V	39	DAL, PVM	Sí	EL	MS (V 40a)	Sí
Missense	Sus	Exón 2	c.185G>A	p.Arg62His	4-cys motif LTBP-like	ND	Sí(190)	1	M	68	AAT	No	No		No
Missense	Sus	Exón 2	c.213G>C	p.Trp71Cys	4-cys motif LTBP-like	De novo	No	1	M	8	No	No	EL		No
Nonsense	Sus	Exón 4	c.349C>T	p.Gln117*	EGF-like #02	ND	No	2	V	31	AAT (BB 20a)	Sí	No		Sí
									V	30	AAT (Yacoub 30a)	Sí	No		Sí
Nonsense	Sus	Exón 5	c.493C>T	p. Arg165*	EGF- like#03	ND	Sí(191)	1	M	33	DAL, PVM	No	No	DTA (M 42a)	Sí
Nonsense	Sus	Exón 6	c.643C>T	p.Arg215*	Hybrid module #01	ND	Sí(192)	2	M	42	AAT (David 40a)	Sí	EL, MM		Sí
									V	15	DAL, PVM	Sí	No		Sí
Frameshift	Ins	Exón 8	c.950insC	p.Pro317ProfsX30	cb EGF- like #02	Padre	No	1	V	45	AAT (David 39a)	No	MM	DTA (V 50a)	Sí
Missense	Sus	Exón 9	c.1027G>A	p.Gly343Arg	TGFBP#0 1	Madre	Sí(193)	2	V	45	AAT (BB 38a), PVM	Sí	No		Sí
									V	41	AAT, PVM	Sí	EL		Sí
Missense	Sus	Exón 9	c.1097G>C	p.Trp366Ser	TGFBP#0 1	Padre	No	2	V	17	DAL	Sí	No	MS (V 46a)	Sí
									M	11	PVM	No	No	MS (V 46a)	

Intrónica	Sus	Exón 9-10	c.1148-1G>A		TGFBP#01	ND	No	2	M	45	DAL	Sí	EL	MS (V 42a)	Sí
									M	22	DAL, PVM	Sí	No	MS (V 42a)	Sí
Nonsense	Sus	Exón 13	c.1533C>G	p.Tyr511*	cb EGF-like #03	ND	No	1	M	43	AAT (Yacoub 40a)	Sí	No		Sí
Missense	Sus	Exón 14	c.1792T>C	p.Cys598Arg	cb EGF-like #05	Madre	No	1	V	15	No	No	EL	AAT (M 40a)	Sí
Missense	Sus	Exón 16	c.1849T>C	p.Cys617Arg	cb EGF-like #06	ND	No	1	M	19	DAL, PVM, CIAOS	Sí	EL		Sí
Missense	Sus	Exón 18	c.2177A>C	p.Glu726Ala	cb EGF-like #07	ND	No	1	V	51	DAL	Sí	EL		Sí
Missense	Sus	Exón 18	c.2223A>G	p.Asn741Ser	cb EGF-like #07	ND	No	2	V	43	DAL	No	EL		Sí
									V	18	DAL, VAoBic, PVM	No	EL		Sí
Missense	Sus	Exón 18	c.2242T>C	p.Cys748Arg	cb EGF-like #07	Madre	No	1	M	45	AAT (Yacoub 43a), PVM	Sí	EL	DTA (M 21a, V 24a), MS (V 50a)	Sí
Missense	Sus	Exón 18	c.2258G>T	p.Gly753Val	cb EGF-like #07	De novo	No	1	V	14	DAL	Sí	EL		Sí
Missense	Sus	Exón 19	c.2375G>A	p.Cys792Tyr	cb EGF-like #08	Padre	Sí(194)	1	M	41	DAL, PVM	Sí	EL	DTA (V 52), MS (V 7a)	Sí
Nonsense	Sus	Exón 20	c.2438C>G	p.Ser813*	cb EGF-like #09	De novo	Sí(192)	1	M	9	DAL	Sí	No		Sí
Missense	Sus	Exón 20	c.2495G>A	p.Cys832Tyr	cb EGF-like #09	ND	Sí(195)	2	V	41	DAL	Sí	EL		Sí
									M	1	DAL	No	EL		Sí
Nonsense	Sus	Exón 21	c.2581C>T	p.Arg861*	Hybrid motif #02		Sí(195)	1	M	50	DTA (David 48a)	Sí	No		Sí
Missense	Sus	Exón 23	c.2740 T>A	p.Cys914Ser	cb EGF-like #10	ND	Sí(196)	9	M	65	DAL	No	MM		Sí
									V	63	DAL	No	No		Sí
									M	57	No	No	MM		Sí
									M	38	DAL	No	EL		Sí

									V	31	DAL	No	No		Sí
									V	27	DAL	No	EL		Sí
									V	10	DAL	No	EL		Sí
									V	8	DAL	No	EL		Sí
									M	7	DAL	No	EL		Sí
Missense	Sus	Exón 26	c.3290G>A	p.Cys1097Tyr	cb EGF-like #12	ND	No	1	M	46	AAT (BB 38a)	Sí	EL		Sí
Nonsense	Sus	Exón 27	c.3373 C>T	p.Arg1125*	cb EGF-like #13	ND	Sí(191)	3	M	48	AAT (BB 25a)	Sí	MM	MS (V 33a)	Sí
									V	21	DAL	Sí	EL	MS (V 33a)	Sí
									M	17	DAL	Sí	EL, MM	MS (V 33a)	Sí
Nonsense	Sus	Exón 27	c.3397G>T	p.Glu1133*	cb EGF-like #13	ND	No	1	M	43	DTA (BB 43a)	Sí	MM		Sí
Frameshift	Del	Exón 27	c.3439delT	p.Ser1147fs*1161	cb EGF-like #13	Padre	No	1	M	42	AAT (David 36a), PVM	Sí	No	MS (V 24a), MS (M 45a)	Sí
Frameshift	Del	Exón 31	c.3848_3849delA G	Glu1283fs*1284	cb EGF-like #17	ND	No	2	M	46	DAL, PVM (RPM 33a)	Sí			Sí
									V	25	DAL	Sí	MM		Sí
Missense	Sus	Exón 32	c.3977G>C	p.Cys1326Ser	cb EGF-like #18	De novo	No	1	V	3	DAL, PVM	Sí	EL		Sí
Intronica	Sus	Exón 33-34	c.4210+1 G>A		cb EGF-like #20	ND	No	1	V	45	AAT (Yacoub 43a)	Sí	EL		Sí
Nonsense	Sus	Exón 34	c.4255C>T	p.Gln1419*	cb EGF-like #20	Madre	No	2	V	57	AAT (BB 50a)	Sí	No		Sí
									M	31	DAL	Sí	No		Sí
Missense	Sus	Exón 34	c.4283G>C	p.Arg1428Pro	cb EGF-like #20	De novo	No	1	V	7	DAL	No	EL		Sí
Missense	Sus	Exón 37	c.4588C>T	p.Arg1530Cys	TGFBP#04	ND	Sí(197)	2	M	61	DAL, PVM (RVM + Yacoub 55a)	No	No		Sí
									M	27	DAL, PVM	Sí	EL		Sí
Frameshift	InDel	Exón 37	c.4595_6delGAin sT	p.Gly1532Valfs*49	TGFBP#04	ND	No	3	V	32	AAT (David 27a)	Sí	No		Sí
									V	7	DAL	Sí	No		Sí

									V	4	DAL	Sí	No		Sí
Frameshift	Del	Exón 42	c.5266_5278del	p.Val1756*fs169	TGFBP#05	ND	No	2	V	53	DTA (BB 31a)	No	No		Sí
									V	25	DAL, PVM	Sí	No		Sí
Missense	Sus	Exón 43	c.5345G>T	p.Cys1782Phe	cb EGF-like #25	De novo	No	1	V	8	DAL	Sí	EL		Sí
Missense	Sus	Exón 44	c.5518C>T	p.Arg1840Cys	cb EGF-like #26	Padre	No	1	M	34	DCE	No	No		No
Frameshift	Ins	Exón 45	c.5581insA	p.Ser1861fs*1866	cb EGF-like #26	ND	No	1	V	39	AAT (David 33a)	Sí	No		Sí
Missense	Sus	Exón 46	c.5683T>C	p.Cys1895Arg	cb EGF-like #28	ND	Sí(198)	1	V	23	DAL	Sí	EL		Sí
Intrónica	Sus	Exón 46-47	c.5788+1G>T		cb EGF-like #29	ND	Sí(196)	1	M	32	AAT, PVM (Yacoub + RVM 24a)	Sí	EL		Sí
Missense	Sus	Exón 47	c.5788G>A	p.Asp1930Asn	cb EGF-like #29	ND	Sí ⁴	1	M	14	DAL, PVM	Sí	EL		Sí
Missense	Sus	Exón 47	c.5834G>A	p.Gly1945Asp	cb EGF-like #29	Madre	No	2	M	34	DAL	No	No	MS (V 50a)	Sí
									V	27	DAL, PVM	Sí	MM	MS (V 50a)	Sí
Missense	Sus	Exón 52	c.6392G>A	p.Cys2131Tyr	cb EGF-like #32	De novo	No	1	V	10	DAL, PVM	Sí	No		Sí
Nonsense	Sus	Exón 54	c.6658C>T	p.Arg2220*	cb EGF-like #34	Madre	Sí(195)	1	M	51	AAT (David 43a), DTB (45a)	No	No	MS (M 40a)	Sí
Nonsense	Sus	Exón 54	c.6658C>T	p.Arg2220*	cb EGF-like #34	ND	Sí(195)	1	M	37	DTB (31a), AAT (David 34a)	Sí	No		Sí
Nonsense	Sus	Exón 54	c.6658C>T	p.Arg2220*	cb EGF-like #34	De novo	Sí(195)	1	V	9	DAL	Sí	MM		Sí
Missense	Sus	Exón 54	c.6661T>C	p.Cys2221Arg	cb EGF-like #34	ND	Sí(182)	2*	V	40	AAT	Sí	No	MS (V 32a)	Sí
									M	37	DAL, PVM	Sí	No	MS (V 32a)	Sí
Missense	Sus	Exón 55	c.6797C>G	p.Cys2265Trp	cb EGF-like #35	ND	No	1	V	43	DAL	Sí	No		Sí

Missense	Sus	Exón 57	c.7003C>T	p.Arg2335Trp (homocigosis)	TGFBP #07	Padre y madre	Sí(199)	1	V	8	PVM	No	EL		No
Frameshift	Del	Exón 57	c.7039_7040delA T	p.Met2347Valfs*19	TGFBP #07	Padre	Sí(200)	1	V	50	DTA (Yacoub 50a)	Sí	No	DTA (V 64a)	Sí
Intrónica	Sus	Exón 57-58	c.7204+01 G>A		TGFBP #07	Padre	No	1	V	36	DAL, PVM	Sí	EL, MM		Sí
Frameshift	Del	Exón 58	c.7276_7278delC AT	p.His2426del	cb EGF- like #37	ND	No	3	V	58	AAT (Yacoub 55a)	No	No		Sí
									V	58	DAL, MCD	Sí	No		Sí
									V	24	DAL, PVM	No	No		Sí
Missense	Sus	Exón 62	c.7754T>C	p.Ile2585Thr	cb EGF- like #41	De novo	Sí(195)	1	V	30	PVM	Sí	No		No
Missense	Sus	Exón 65	c.8176C>T	p.Arg2726Trp	FibuCTDIII -like motif	De novo	Sí(201)								Sí
Missense	Sus	Exón 63	c.7828G>A	p.Glu2610Lys	cb EGF- like #42	De novo	Sí(195)	1	V	23	DAL	Sí	EL		Sí
Nonsense	Sus	Exón 63	c.7977C>A	p.Cys2659*	cb EGF- like #43	ND	Sí(199)	4	V	55	DTA (BB 40a), PVM	Sí	No		Sí
									V	53	DTA (BB 43a), DTB (48a)	Sí	No		Sí
									V	48	DTA (BB 23a), DTB (31a), PVM (RPM 40a)	Sí	No		Sí
									M	44	DAL, PVM	Sí	No		Sí
Missense	Sus	Exón 65	c.8609T>G	p.Leu2870Arg	FibuCTDIII -like motif	Madre	No	5	F	59	DAL	No	No	DTA (M 72a)	Sí
									F	55	DTA (BB 48a), PVM	Sí	No	DTA (M 72a)	Sí
									F	52	DAL	Sí	MM	DTA (M 72a)	Sí
									F	28	No	No	MM	DTA (M 72a)	Sí
									V	19	DAL	No	No	DTA (M 72a)	Sí

AAT = Aneurisma de aorta torácica; **BB** = Bono-Bentall; **CIAOS** = Comunicación interauricular tipo ostium secundum; **DAL** = Dilatación aórtica ligera; **DCE** = Disección coronaria espontánea; **Del** = Delección; **DTA** = Disección tipo A; **DTB** = Disección tipo B; **EL** = *Ectopia lentis*; **F** = Femenino; **Ins** = Inserción; **InsDel** = Inserción + Delección; **MCD** = Miocardiopatía dilatada; **MM** = Miopía magna; **Patog** = Mutación patogénica; **ProbPat** = Mutación probablemente patogénica; **PVM** = Prolapso válvula mitral; **RPM** = Recambio valvular por prótesis mitral; **RVM** = Reparación válvula mitral; **SMF** = Diagnóstico de Síndrome de Marfan por Criterios modificados de Gante; **Sus** = Sustitución; **V** = Varón; **VUS** = Variante de significado incierto.

* Ambos pacientes, hermanos entre sí y con antecedente familiar común de MS en edad temprana (padre a los 32 años), presentan una mutación en COL5A1, p.Gln126His, de patogenicidad desconocida.

Carta de aprobación del Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández, Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA:

Que en la sesión de CEI de fecha: 26/08/2021 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Victor Manuel Becerra Muñoz, referido al Proyecto de Investigación: "Correlación genotipo-fenotipo en los pacientes evaluados en la Unidad de aortopatías hereditarias del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga".

Este Comité lo considera ético y metodológicamente correcto.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

- Dra. Ana Alonso Torres (UGC Neurociencias)
- Dra. M^a Victoria de la Torre Prados (UMA)
- Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UCI)
- Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)
- D^a. Inmaculada Doña Díaz (Alergología)
- Dr. Victor Navas López (UGC Pediatría)
- Dr. Jesús López del Peral (Esp. Protec. Datos)
- Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)
- Dña. Carmen López Gálvez del Postigo (Miembro Lego)
- Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)

Permiso de la Jefatura de Servicio para el uso de datos y resultados

AUTORIZACIÓN

Yo, Juan José Gómez Doblas, con DNI, como jefe de Sección de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, otorgo al doctorando D. Víctor M. Becerra Muñoz, FEA en Cardiología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, con DNI, el permiso para el uso de datos y resultados de pruebas de pacientes para la Tesis Doctoral "IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO EN EL DIAGNÓSTICO Y EL MANEJO CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON AORTOPATÍAS HEREDITARIAS".

A petición del interesado, se expide la presente autorización.

En Málaga, a 15 de junio de 2021.

Fdo: Juan José Gómez-Doblas
Jefe de Sección Área del Corazón

Consentimiento informado



+34 881 60 00 03
atencionalcliente@healthincode.com
www.healthincode.com

healthincode

Consentimiento Informado

1 Paciente

El consentimiento informado es necesario para realizar los test genéticos. El paciente (o el padre o tutor en caso de menores de 18 años o incapaces) debe firmar el consentimiento adjunto. En caso de muestras anónimas, aceptamos una declaración del médico responsable del paciente indicando que se ha obtenido el consentimiento informado apropiado (apartado "Declaración de la existencia del consentimiento informado").

Nombre completo del paciente

2 Estudio genético solicitado

Paneles NGS generales

- | | | | |
|---|-----------|--|-----------|
| <input type="checkbox"/> Miocardiopatías
<i>MCH, MCD, MCNC, M/DAVD, Sd CFC, congénitas</i> | 173 genes | <input type="checkbox"/> Arritmias Cardíacas
<i>SQTL, SQTC, SBr, TVCP, CCD, M/DAVD, MCH</i> | 218 genes |
| <input type="checkbox"/> Enfermedades Cardiovasculares | 380 genes | <input type="checkbox"/> Arritmia Ventricular y Muerte Súbita sin
Cardiopatía Estructural | 77 genes |

Paneles NGS específicos

Miocardiopatías

- | | |
|--|----------|
| <input type="checkbox"/> Miocardiopatía Hipertrófica
○ 17 genes ○ 104 genes ○ Ampliación de estudio | |
| <input type="checkbox"/> Miocardiopatía Dilatada | 96 genes |
| <input type="checkbox"/> Miocardiopatía Arritmogénica
<i>Displasia arritmogénica de VD</i> | 21 genes |
| <input type="checkbox"/> Miocardiopatía No Compactada | 37 genes |
| <input type="checkbox"/> Miocardiopatía Restrictiva | 20 genes |
| <input type="checkbox"/> RASopatías
<i>Noonan, Costello, LEOPARD</i> | 18 genes |

Canalopatías

- | | |
|---|----------|
| <input type="checkbox"/> Síndrome de QT Largo
○ 8 genes ○ 28 genes ○ Ampliación de estudio | |
| <input type="checkbox"/> Síndrome de QT Corto | 7 genes |
| <input type="checkbox"/> Taquicardia Ventricular Polimórfica
Catecolaminérgica | 9 genes |
| <input type="checkbox"/> Síndrome de Brugada/Síndrome de Onda J | 25 genes |
| <input type="checkbox"/> Enfermedad del Sistema de Conducción | 34 genes |
| <input type="checkbox"/> Fibrilación Auricular | 43 genes |

- | | | | |
|--|-----------|--|----------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Enfermedades Aórticas
<i>Síndrome de Marfan, TAAD, Loays-Dietz,
Ehler-Danlos, Shprintzen-Goldberg, etc.</i> | 41 genes | <input type="checkbox"/> Telangiectasia Hemorrágica
Hereditaria
<i>Síndrome de Rendu-Osler-Weber</i> | 9 genes |
| <input type="checkbox"/> Cardiopatías Congénitas | 114 genes | <input type="checkbox"/> Miopatía Esquelética | 57 genes |
| <input type="checkbox"/> SNP-arrays | | <input type="checkbox"/> Enfermedad de Fabry | 1 gen |
| <input type="checkbox"/> Hipertensión Pulmonar | 16 genes | <input type="checkbox"/> Amiloidosis Familiar | 1 gen |

Estudios familiares

- Una variante Dos variantes Tres variantes Cuatro variantes



3 Autorización del paciente

Declaro que he sido informado, he comprendido y estoy de acuerdo, en el tipo de estudio genético que arriba se indica y en el que participo voluntariamente.

Entiendo que puedo estar afectado o ser portador de un trastorno genético hereditario, cuyo diagnóstico puede confirmarse a través de un estudio de laboratorio mediante un estudio de ADN obtenido a partir de mis muestras biológicas. Doy el consentimiento a **Health in Code S.L.** para la utilización de estas muestras en la realización del estudio genético indicado, al igual que al centro o centros designados por el mismo, de acuerdo a las consideraciones éticas y regulación vigentes.

Entiendo que,

- Las enfermedades genéticas pueden heredarse en la familia y los resultados de mi test pueden tener implicaciones para mi propia familia.
- En el caso de estudio genético de una mutación, la determinación de la mutación es diagnóstica, mientras que la no determinación no es excluyente de la patología. Un test negativo no excluye la posibilidad de tener la enfermedad (algunas enfermedades tienen múltiples causas y no es posible probarlas todas).
- En ocasiones, pueden existir alteraciones poco frecuentes en la estructura del ADN de determinados individuos que pueda llevar a resultados de difícil interpretación, dificultando el diagnóstico e incluso haciendo imposible la obtención de un resultado concluyente.
- Aunque los métodos empleados para hacer este diagnóstico genético son altamente sensibles y específicos, existe siempre una pequeña posibilidad de fracaso de la técnica o error de interpretación. Por ello, en algunos casos podría ser necesaria la repetición de la prueba o la realización de estudios adicionales, requiriendo o no nueva toma de muestra; especialmente en aquellos casos en los que la calidad de la muestra biológica no es óptima.
- Dada la complejidad de los estudios genéticos basados en el ADN y las importantes implicaciones de los resultados del estudio genético, dichos resultados me serán comunicados a través de un médico o experto en genética, y siempre con la máxima confidencialidad, tanto por parte del personal médico como del personal de laboratorio.
- En cualquier momento puedo cambiar de parecer y denegar la autorización para el estudio genético que doy en este documento, y revocar así mi decisión de continuar con el análisis.
- Las únicas personas que tendrán acceso a los resultados de los análisis serán los integrantes del equipo de Health in Code S.L. y los profesionales del servicio sanitario vinculados a la asistencia del paciente.
- Es posible obtener información inesperada en el proceso de análisis de la muestra, por lo que decido querer conocerla:

Si No

- Es posible obtener información que afecte a los familiares del sujeto fuente de la muestra, para lo que se aconseja que sea este último (o su representante legal) el que se la transmita. En todo caso, será necesaria la aprobación de cada uno de los familiares para conocer dicha información.

La legislación vigente obliga a **Health in Code S.L.** a conservar la información clínica en condiciones que garanticen su correcto mantenimiento y seguridad para la debida asistencia al paciente, como mínimo de cinco años, una vez finalizado el proceso asistencial. Conozco y acepto que una alícuota de ADN quede en custodia del laboratorio para estudios posteriores y/o confirmaciones:

Si No

Además, doy mi consentimiento para que a la finalización del estudio la entidad Health in Code S.L. pueda utilizar la muestra biológica para finalidades de investigación autorizadas por el comité ético correspondiente siempre manteniendo el anonimato del paciente.

Si No

Todos los datos personales facilitados en este formulario, así como los posteriores de diagnóstico, investigación y/o estadísticos serán tratados con estricta confidencialidad y bajo la protección y las especificaciones contenidas en la LOPD, siendo incorporados, en su caso, a los ficheros "CARDIOREGISTER", "HIC MUTACIONES" y "LIMS" debidamente inscritos en la Agencia Española de Protección de Datos, cuya finalidad es el análisis y diagnóstico de cardiopatías. Usted tiene derecho de acceso al fichero, rectificación y cancelación de sus datos, pudiendo ejercitar tales derechos enviando por escrito una solicitud a la entidad Health in Code, Edificio El Fortín, As Xubias, s/n., 15006 A Coruña España, referencia: "Protección de Datos", adjuntando una copia de su DNI.



En cuyo caso se le informa:

- De la finalidad de la investigación en relación con la patología cuyo diagnóstico se pretende y en otras líneas de investigación relacionadas con aquélla.
- De los beneficios esperados en la investigación, que consistirán en un mayor conocimiento de las patologías estudiadas, evoluciones y análisis poblacional de las mismas.
- De la posibilidad de ser contactado posteriormente con el objetivo de recabar nuevos datos u obtener nuevas muestras.
- Del derecho a revocar este consentimiento en cualquier momento y sin justificación alguna y decidir sobre la destrucción o anonimización de la muestra.
- De la obligación, por parte de Health in Code, S.L. de la destrucción o anonimización de la muestra una vez finalizada la investigación y transcurrido el plazo legal de conservación, a no ser que haya autorizado su conservación durante más tiempo.
- Del derecho que le asiste de conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de sus muestras biológicas.
- De la confidencialidad de la información obtenida, siendo los miembros del equipo de investigación de Health in Code, S.L., exclusivamente, quienes tendrán acceso a los datos personales.

Si procede, autorizo la extracción de muestras biológicas y el estudio genético del representado para ser utilizadas en los términos anteriormente descritos en el estudio genético de la enfermedad arriba mencionada.

Nombre del paciente o representante legal*

*Indicar en caso de paciente menor o incapaz.

DNI del paciente o representante legal

Firma del paciente o representante legal

Fecha

4 Declaración de existencia del consentimiento informado

- Declaro que el paciente identificado en esta solicitud, conoce los datos incluidos en la misma y ha firmado el consentimiento informado para la realización de este estudio genético y que éste ha sido incluido en su historia clínica.

Firma del facultativo

Fecha

Todos los datos personales facilitados en este formulario, así como los posteriores de diagnóstico, investigación y/o estadísticos serán tratados con estricta confidencialidad y bajo la protección y las especificaciones contenidas en la LOPD, siendo incorporados, en su caso, a los ficheros "CARDIOREGISTER", "HIC MUTACIONES" y "LIMS" debidamente inscritos en la Agencia Española de Protección de Datos, cuya finalidad es el análisis y diagnóstico de cardiopatías. Usted tiene derecho de acceso al fichero, rectificación y cancelación de sus datos, pudiendo ejercitar tales derechos enviando por escrito una solicitud a la entidad Health in Code, Edificio El Fortín, As Xubias, s/n., 15006 A Coruña España, referencia: "Protección de Datos", adjuntando una copia de su DNI.

11. PUBLICACIÓN PRINCIPAL

Becerra-Muñoz VM, Gómez-Doblas JJ, Porrás-Martín C, Such-Martínez M, Crespo-Leiro MG, Barriales-Villa R, de Teresa-Galván E, Jiménez-Navarro M, Cabrera-Bueno F. The importance of genotype-phenotype correlation in the clinical management of Marfan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):16. doi: 10.1186/s13023-017-0754-6.

12. OTRAS ACTIVIDADES

Comunicaciones a congresos



Sociedad Andaluza de Cardiología



Certificado de Comunicación

El Comité Científico certifica que la comunicación con el título

214/176 - Diagnóstico precoz y tratamiento de los aneurismas de aorta familiares: experiencia tras 5 años en una unidad de patología de aorta

del/de los autor/es

(1) Víctor Manuel Becerra Muñoz, (2) Ana García Roldán, (3) Marina De La Vega De Carranza, (4) Rafael Jiménez Arjona, (5) Rafael Campos Arjona, (6) Victoria García Ruiz, (7) Ana Molina Ramos, (8) Luis Morcillo Hidalgo, (9) Juan José Gómez Doblas, (10) Fernando Cabrera Bueno

ha sido presentada en el

51 Congreso de la Sociedad Andaluza de Cardiología

celebrado en el Hotel NH Málaga,
del 5 al 7 de mayo de 2016.

En Málaga, a 7 de mayo de 2016

Dr. D. Juan José Gómez Doblas
Presidente de la SAC

www.sacardiologia.com

P5169 | BEDSIDE**Evolution and prognosis of aortic intramural hematoma. Insights from a midterm cohort study**

C. Ferrera Duran¹, I. Vilacosta¹, J.C. Gomez-Polo¹, S. Villanueva-Medina², V. Canadas¹, M. Carnero¹, B. Cabezas³, J. Cobiella¹, J. Ferreiros³, A. Bustos³, D. Vivas¹, A. Viana-Tejedor¹, J. Serrano¹, C. Macaya¹, L.C. Maroto-Castellanos¹. ¹Hospital Clinic San Carlos, Cardiovascular Institute, Madrid, Spain; ²Hospital Clinic San Carlos, Madrid, Spain; ³Hospital Clinic San Carlos, Radiology, Madrid, Spain

Aim: Although several hypotheses have been proposed, the true origin and the pathogenesis of aortic intramural hematoma (IMH) remain unclear. Evolution of patients with aortic IMH is highly variable. Our purpose was to assess in-hospital and mid-term evolution of patients with aortic IMH

Methods: From August 2000 to October 2015, 40 patients with aortic IMH were prospectively and consecutively recruited in a tertiary care referral center. Aortic IMH was defined as the presence of a circular or crescent-shaped thickening of the aortic wall (≥ 5 mm) in the absence of detectable blood flow inside, within the context of acute aortic syndrome.

Results: Twenty three patients (57.5%) had type A IMH, and 17 (42.5%) type B IMH. Hypertension was the most common risk factor (70%). Maximal aortic diameter was greater in type A than in type B IMH (51.9 \pm 11.9 vs 42.4 \pm 9.5mm, p=0.019), whereas there were no significant differences in hematoma maximal thickness between groups (p=0.333). Up to 34.7% of patients with type A and 47.1% with type B IMH showed intimal tears in the imaging test done at admission (p=0.866). In-hospital mortality was higher in the type A IMH group (Table). Median follow up after discharge was 1.5 years IQR (1–5.7). All-cause mortality after discharge was 20%, without significant differences among groups (Table). Interestingly, out of hospital death was related to the aortic pathology in just one patient. At follow up, radiological persistence of IMH was observed in 35.7% of patients with type A and 60% with type B IMH (p=0.041).

Variable	Type A (n=23)	Type B (n=17)	p
In-hospital evolution			
Open surgery	16 (69.6%)	0 (0%)	<0.001
Endovascular prosthesis	0 (0%)	4 (23.5%)	<0.001
Death	9 (39.1%)	2 (11.8%)	0.055
Midterm follow up			
Complete resolution	3 (21.4%)	4 (26.7%)	0.432
Aneurysm	2 (14.3%)	9 (60%)	0.002
Dissection	1 (7.1%)	3 (20%)	0.294
Death	4 (28.5%)	4 (26.7%)	0.999

Conclusions: IMH related mortality takes place primarily during the acute phase of the disease. Clinical evolution after discharge is favorable, either in cases of reabsorption as well as in those with persistence of the IMH. Imaging test findings rekindle the debate on the true training mechanism of the aortic IMH.

P5170 | BEDSIDE**Genotype-phenotype linkage in Marfan syndrome: are FBN1 variants related to prognosis?**

V.M. Becerra Munoz¹, L. Monserrat², C. Porras-Martin², M. Jimenez-Navarro¹, M. Such¹, J.J. Gomez-Doblas¹, E. De Teresa-Galvan¹, F. Cabrera-Bueno¹. ¹University Hospital Virgen de la Victoria, Cardiology, Malaga; ²Instituto de Investigación Biomédica (IIBiO), Health in Code SL, A Coruña, Spain

Introduction: Marfan Syndrome (MS) is an autosomal inheritance disorder in which aortic dilatation, that may lead to aortic aneurysm or dissection, is the main cause of morbidity and mortality. Variants in Fibrilline-1 (FBN1) are found in more than 90% of MS cases.

Purpose: Our aim was to establish the possible relationship between genotype and phenotype in a big cohort of patients with suspected MS.

Methods: We conducted a prospective cohorts study in which all FBN1 variant carriers who were attended in our Familial Aortopathies Unit between 2010 and 2016 were included.

Results: Variants in FBN1 were found in 90 patients among 56 non-related families. Of a total of 56 FBN1 variants, 32 (57.15%) have been for the first time reported in our study. 30% of patients had been surgically intervened due to aortic aneurysm or type A dissection. A majority of the cohort with aortic events presented truncating variants (nonsense or frameshift) (69%, vs 24.1% missense and 6.9% intronic), and they happened at a younger age than patients with missense variants (median age 33.5 vs 39.5 years-old, respectively).

Conclusions: Patients with truncating mutations presented a higher incidence of aortic events, and they occurred at a younger age. Thus, genetic findings may be important for risk stratification and clinical manage in patients with suspected MS.

P5171 | BEDSIDE**Sex-related differences in patients with type A acute aortic dissection**

Y. Tanaka, T. Yoshimuta, K. Sakata, M.A. Kawashiri, M. Yamagishi. Kanazawa University Hospital, Cardiology, Kanazawa, Japan

Background: Although sex-related differences in type A acute aortic dissec-

tion (AAD) were previously reported in small number of studies, these previous studies excluded patients who experienced cardiopulmonary arrest on admission (CPAOA). Therefore, precise epidemiology regarding sex-related differences in type A AAD is scarce.

Purpose: The purpose of this study was to investigate the sex-related differences in type A AAD including patients who experienced CPAOA.

Methods: Consecutive patients diagnosed with type A AAD from January 2007 to December 2015 were retrospectively reviewed. All cases of AAD were diagnosed using plain or enhanced computed tomography (CT). Clinical data and hospital course were compared by gender. Survival rate at 30 days was estimated using Kaplan Meier curve analysis and statistical significance was evaluated using Log-rank test.

Results: Consecutive 122 patients (median age, 70 years; female, 49.6%; CPAOA, 20.5%) diagnosed with type A AAD were retrospectively reviewed. Overall, female patients were significantly older (74 years vs 64 years, p<0.01) with lower blood pressure on admission (120 \pm 39 mmHg vs 135 \pm 40 mmHg, p=0.06). Female patients frequently presented with atypical symptoms on admission (43.3% vs 24.2%) such as nausea, vomiting, loss of consciousness, or paralysis (p<0.05). Patients who experienced CPAOA were more frequently observed in women than men without statistical significance (25.0% vs 16.4%, p=0.25) and all of them died before or after hospitalization. There were no remarkable distinctions between two groups in past medical histories other than hypertension. In the analyses of non-CPA patients on admission, operation was undergone less commonly in female patients than in male (41.7% vs 60.7%, p=0.04). Additionally, CT findings demonstrated that female patients were remarkably complicated with pericardial effusion (p=0.01). Finally, Kaplan-Meier curve revealed that 30-day survival rate was significantly lower in female patients than male patients in both overall study population and non-CPA patients (Figure).

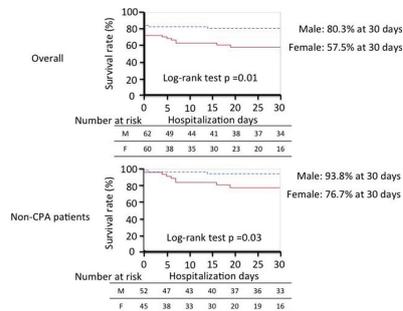


Figure 1

Conclusion: Clinical characteristics and hospital courses of type AAD vary with a patient's sex. Atypical symptoms, later onset of the disease, and higher incidence of cardiac tamponade might be associated with worse outcome in women.

P5172 | BEDSIDE**Complications in acute phase of type B aortic syndromes: does aorta size matter?**

S. Moral¹, G. Maldonado¹, J. Palet², D. Grusso¹, J.F. Rodriguez-Palomares¹, J. Carballo², G. Teixido¹, L. Gutierrez¹, C.H. Granato¹, N. Villalba¹, H. Cuellar¹, A. Evangelista¹. ¹University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ²Centre Cardiovascular Sant Jordi / Hospital el Pilar, Cardiology, Barcelona, Spain

Background: Although practice guidelines recognize maximum aortic diameter (MAD) as a predictor of aortic complications in type B acute aortic syndromes (AAS), there is not an accepted cut-off point from which is recommended invasive treatment in acute phase.

Objectives: To compare aortic complications of different type B AAS in short-term follow-up depending on MAD.

Methods: One hundred and eighty-eight patients with type B AAS were included prospectively in a clinical and imaging protocol: 81 (43%) aortic dissections (AD) and 107 (57%) intramural haematomas (IMH). Aorta-related events were defined as aortic mortality or visceral/peripheral ischaemia or uncontrolled pain or rapid increase in MAD or aortic rupture during hospitalization.

Results: Aorta-related event rate during hospitalization was 14% (26 cases): 13 (16%) of AD and 13 (12%) of IMH. Basal MAD was similar for both pathologies: AD: 41.2 \pm 8.8mm vs IMH: 42.4 \pm 9.4mm; p=0.232. Nevertheless, MAD was associated with aorta-related events in IMH (41.2 \pm 7.9 vs 50.8 \pm 14.2mm; p=0.032) but not in AD (40.6 \pm 8.4 vs 44.2 \pm 10.7mm; p=0.188). Basal MAD for IMH was a good predictor of complications in acute phase (area under the curve=72%; p=0.012). A basal MAD>50mm demonstrated a specificity of 92% for aortic complications during hospitalization in IMH cases. However, only 12 AD (15%) had MAD>50mm and 8 patients with visceral/peripheral ischaemia did not show high values of MAD (42.0 \pm 7.0mm vs 41.9 \pm 9.2mm; p=0.701).



La Sociedad Española de Cardiología certifica que

la Comunicación Oral titulada

Importancia de la correlación genotipo-fenotipo en el manejo clínico del síndrome de Marfan

firmada por los siguientes autores

Víctor Manuel Becerra Muñoz(1), Lorenzo Montserrat(2), Jimena Barraza García(2), Juan Pablo Ochoa(2), Carlos Porras Martín(1), Juan José Gómez Doblas(1), Manuel Jiménez Navarro(1) y Fernando Cabrera Bueno(1) de (1)Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga y (2)Health in Code, A Coruña

ha sido presentada en SEC 2017 - El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares

Madrid, a 28 de octubre de 2017

Andres Íñiguez Romo
Presidente de la SEC



P1778

Changes in size of ascending aorta in patients with bicuspid aortic valves

M.V. García-Ruiz, V.M. Becerra Muñoz, J. Robledo-Carmona, I. Rodríguez-Bailón, E. De Teresa Galvan
 University Hospital Virgen de la Victoria, Department of Cardiology, Malaga, Spain

Introduction: It is well known that bicuspid aortic valve (BAV) is associated with premature valve dysfunction and ascending aorta dilation. However, limited data still exists regarding the rate of growth of the ascending aorta and the risk factors associated with it in these patients.

Methods: We analyzed prospectively baseline characteristics and echocardiographic data from 192 adult patients with BAV followed in an Adult Congenital Heart Disease Unit from 2007 until 2018.

The exclusion criteria were: patient's without at least 2 echocardiographic examinations >6 months apart, and patients with aortic valve and/or ascending aorta surgery at baseline or at follow up (except aortic coarctation). Following the ASE guidelines two cardiologists experts in echocardiography made all the studies at baseline and follow-up where they measured the aortic root and ascending aortic diameters, as well as typified the aortic valve and analyzed the degree of stenosis (AS) and regurgitation (AR). Statistical analysis was performed using Stata 13.1, and a p value of ≤ 0.05 was considered significant.

Results: 97 patients were finally included (70 male, mean age 37.56 ± 18.9 years). 66 patients had type A BAV (68.04%), 21 type B (21.7%), 2 type C (2.06%) and 7 unicuspid (7.22%). 19 patients had hypertension (19.59%)

and 9 had a corrected aortic coarctation. In baseline echocardiogram, 20 had aortic stenosis \geq moderate (20.6%) and 38 regurgitation \geq grade II (39.18%). Mean diameter of ascending aorta was $35.78 \text{ mm} \pm 6.73$.

With a mean follow-up time of 50.53 ± 27.05 months, mean rate of diameter progression was 0.76 mm/year at the proximal ascending aorta (95% CI 0.6 to 1.2). Progression was significantly higher in patients with moderate or severe aortic stenosis (0.65 vs. 1.17 mm/year, $p=0.021$). Age, sex, hypertension, AR and high baseline diameters ($\geq 40 \text{ mm}$ or $\geq 45 \text{ mm}$) were not associated with progression. In a direct comparison between the two more frequent forms of BAV, Type A and Type B, rate of diameter progression was significantly higher in Type B (0.61 vs. 1.05 mm/year, $p=0.044$).

In a multivariate analysis, none of the variables statistically associated to major progression were found to be predictors of growth of the ascending aorta.

Conclusions: In our population of BAV patients, mean rate of diameter progression at the proximal ascending aorta was 0.76 mm/year. Moderate-severe AS, and having type B BAV were associated, but not predictors, of higher growth rates.

Análisis longitudinal del diámetro aórtico en pacientes con válvula aórtica bicúspide

Victoria García Ruiz(1), Víctor Manuel Becerra Muñoz(1), Juan Robledo Carmona(1), Isabel Rodríguez Bailón(1), Juan José Gómez Doblás(1) y Eduardo de Teresa Galván(1) de (1)Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga (UMA), CIBERCV, Málaga

Introducción

La relación entre la válvula aórtica bicúspide (VAB) y la dilatación de la aorta ascendente ha sido documentada en numerosos estudios. En cambio, disponemos de escasos datos sobre la progresión del tamaño de la aorta proximal a lo largo de los años.

Métodos

Analizamos de forma prospectiva los estudios ecocardiográficos de los pacientes con VAB desde el año 2007 hasta el 2018. Se evaluaron la presencia y grado de disfunción valvular y se llevaron a cabo las mediciones de la raíz aórtica y aorta ascendente.

El antecedente de cirugía valvular aórtica y/o de la aorta ascendente previa o durante el seguimiento fue criterio de exclusión (a excepción de la cirugía de reparación de coartación). Así mismo, se excluyeron aquellos pacientes que no contaban con al menos dos ecocardiografías separadas por un mínimo de 6 meses.

El análisis estadístico se realizó mediante Stata 13.1, considerándose significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 97 pacientes (70 hombres, edad media de 37.56 ± 18.9 años). 66 presentaron VAB tipo A (68.04%), 21 tipo B (21.7%), 2 tipo C (2.06%) y 7 unicúspide (7.22%). En el estudio inicial, 20 pacientes (20.6%) presentaron estenosis aórtica significativa (\geq moderada) y 38 regurgitación \geq grado II (39.18%). La media de diámetro de aorta ascendente fue $35.78\text{mm} \pm 6.73$.

Con un seguimiento medio de 50.53 ± 27.05 meses, la tasa de crecimiento media de la aorta ascendente fue de 0.76 mm/año (IC del 95% de 0.6 a 1.2). Dicha progresión fue significativamente mayor en los pacientes con estenosis aórtica significativa ($0.65 \text{ vs. } 1.17 \text{ mm/año}$, $p=0.021$). La edad, el sexo, la hipertensión arterial, la insuficiencia aórtica y la dilatación de la aorta ascendente presente al inicio no se relacionaron con una mayor tasa de crecimiento. En una comparación directa entre los dos tipos más frecuentes de VAB, tipo A y tipo B, la tasa de crecimiento fue significativamente mayor en el tipo B ($0.61 \text{ vs. } 1.05 \text{ mm/año}$, $p=0.044$).

Ninguna de las variables mostró asociación estadísticamente significativa con la tasa de crecimiento de la aorta ascendente de manera independiente.

Conclusiones

La tasa media de progresión del diámetro de la aorta ascendente fue 0.76 mm/año . La presencia de estenosis aórtica moderada-severa y la válvula bicúspide tipo B se relacionan con una mayor tasa de crecimiento, si bien no se demostraron predictores de la misma.

Ponencia en curso internacional



WE CERTIFY THAT

Victor Manuel Becerra-Munoz

ATTENDED AS SPEAKER

AORTA MASTERCLASS 2018

1st - 2nd JUNE 2018

SIR ALEXANDER FLEMING BUILDING
IMPERIAL COLLEGE. LONDON

DAY 1 FRIDAY 01st JUNE 2018

⌚ 09.00

Registration

⌚ 09.30

Welcome and introduction

👤 **Robert Bell** - London, UK

SESSION 1: CONGENITAL AND GENETICS

CHAIRS: Christoph Nienaber - UK, Deborah Morris-Rosendahl - UK

⌚ 10.00

The Hypoplastic Arch and Related Anomalies

👤 **Natasha Khan** - UK

⌚ 10.10

Discussion

⌚ 10.15

The Bicuspid Aortic valve: Common but Complex

👤 **Katie Francis** - UK

⌚ 10.25

Discussion

⌚ 10.30

Bicuspid Aortic Valve and Aortic Dissection

👤 **Cristina Basso** - Italy

⌚ 10.40

Discussion

⌚ 10.45

Genotype-Phenotype in Marfan; are FBN variants related to prognosis?

👤 **VM Becerra-Munoz** - Spain

⌚ 10.55

Discussion

⌚ 11.15

Genotype to Phenotype: precision medicine or diameter as the trigger for intervention?

👤 **Florian Schoenhoff** - Switzerland

⌚ 11.25

Discussion

⌚ 11.30

The integration of genetic testing into aortic patient pathways

👤 **Debbie Morris-Rosendahl** - UK

⌚ 11.40

Discussion

⌚ 12.00

Buffet lunch with Interactive Case Scenarios and Simulation session ICS

- Malperfusion during surgical repair of AAD

- Imaging is critical

- AAS problem with diagnosis

- An unusual case of right heart failure

- Acute retrograde Type during TEVAR to descending aorta

- Ischaemia during Aortic Root Replacement/VSRR

- Spinal cord ischaemia during TAA surgery/TEVAR

- Intestinal ischaemia in acute aortic syndrome

Nota de prensa



The screenshot shows a web browser window with the URL genotipia.com/genetica_medica_news/sindrome-marfan-aortopatias/. The page header includes the Genotipia logo and navigation links for 'Cursos', 'Formación universitaria', 'Actualidad y Noticias', and 'Genotipia TV'. A 'Nuevo' badge is next to 'Genotipia TV'. Below the header is a dark banner with the text 'Genética Médica News' and a 'Suscríbete a la edición' button. The main article title is 'El tipo de variante en FBN1 podría ser clave para la estratificación del riesgo en el síndrome de Marfan'. Below the title, it says 'PUBLICADO EL ABRIL 13, 2018' and provides social media sharing icons for WhatsApp, Facebook, Twitter, LinkedIn, and Email. The authors are listed as 'Victor Manuel Becerra-Muñoz, Manuel Jiménez-Navarro, Fernando Cabrera-Bueno'. At the bottom, the affiliation is given as 'Unidad de Gestión Clínica del Corazón, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga (UMA), CIBERCV Enfermedades Cardiovasculares, Málaga, España.'

Firmado

Víctor Manuel Becerra Muñoz