

**UNIDAD DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DEL
ADULTO**

AORTOPATÍAS HEREDABLES-MARFAN
Edición nº 1

Revisión cada 5 años

<p><u>Realizado</u> Julian Palomino Doza, MD, PhD Maria Valverde Gomez, MD Rafael Salguero Bodes, MD</p> <p>Fecha: enero 2019</p>	<p><u>Revisado</u> Sesión de Cardiopatías Congénitas del Adulto</p> <p>Fecha: enero de 2019</p>	<p><u>Aprobado</u> Sesión de Cardiopatías Congénitas del Adulto</p> <p>Fecha: enero de 2019</p>
---	---	---

INDICE

Introducción	3
Sospechando la enfermedad aórtica heredable	3
Estudio genético	4
Flujograma diagnóstico	5
Tratamiento	7
Seguimiento	8
Embarazo	9
Bibliografía	11
Indicadores de adhesión	12
Control de cambios	12

 <p>CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DEL ADULTO</p>	<p>AORTOPATÍAS HEREDABLES- MARFAN</p>	<p>Ed. 1</p> <hr/> <p>Página 3 de 12</p>
--	--	--

INTRODUCCION

La enfermedad heredable de la aorta constituye un problema de salud relativamente prevalente, y es la causa de aproximadamente el 20% de los síndromes aórticos agudos (1). Las enfermedades aórticas heredables o síndromes aórticos genéticos (GAS) por sus siglas en inglés, agrupan un conjunto de enfermedades sistémicas con una alta probabilidad de afectación cardiovascular más allá de la aorta, y con manifestaciones en otros sistemas, muchas veces limitantes.

El síndrome de Marfan es la enfermedad más frecuente del grupo de enfermedades heredables de la aorta con una prevalencia de 1:5000 aproximadamente. En este grupo se incluyen también otras enfermedades y síndromes menos frecuentes con pronóstico incluso peor que el del síndrome de Marfan. Entre estos síndromes contamos el Loeys-Dietz, el de Ehlers-Danlos o el aneurisma torácico familiar no sindrómico.

Se estima que la esperanza de vida en un paciente con Marfan se ve reducida en un 30-40% (2), con aproximadamente el 75% de los afectos presentando algún evento relacionado con la dilatación de aorta antes de los 60 años (3).

Adicionalmente, el conocimiento de estas enfermedades ha crecido no sólo desde el punto de vista clínico sino fisiopatológico. Hoy día se conocen las causas heredables de muchas de estas enfermedades, por lo que la relevancia del estudio genético y su interpretación ha aumentado de forma exponencial, hecho relacionado con la mayor disponibilidad de técnicas de secuenciación masiva de nueva generación.

El presente protocolo tiene como objetivo disminuir la variabilidad en la práctica diaria para el diagnóstico y manejo de pacientes con este grupo de enfermedades, teniendo en cuenta tanto las recomendaciones y guías de actuación actuales como la relevancia de las técnicas moleculares disponibles

SOSPECHANDO LA ENFERMEDAD AORTICA HEREDABLE

La figura 1 incluye los criterios de derivación a la consulta especializada de cardiopatías heredables.

El primer paso, crucial en este grupo de enfermedades es su diagnóstico, siendo vital para este la elevada sospecha clínica. Es pertinente evaluar a aquellos pacientes en los que no exista una causa hemodinámica evidente para dilatación de aorta significativa, y en los que se detecten rasgos que permitan sospechar un componente familiar.

Entre estos rasgos se incluyen los hallazgos fuera de la aorta que pueden sugerir enfermedad heredable, para lo que se recomienda el empleo de los criterios sistémicos especificados en los nuevos criterios de Ghent para el diagnóstico de Síndrome de Marfan (Figura 2) (4).

Se incluyen también como candidatos a evaluación especializada a los pacientes con manifestaciones cardinales de enfermedad heredable y/o historia familiar de enfermedad aórtica tras un interrogatorio somero.

Figura 1

CRITERIOS DE DERIVACION:

Dilatación de aorta con al menos uno de los siguientes:

- Ausencia de factor hemodinámico que lo explique
- Score sistémico (Marfan) ≥ 2
- Historia familiar de enfermedad de aorta sin causa hemodinámica evidente (Incluye muerte con enfermedad aortica como causa en necropsia) o muerte súbita precoz (<40 años) de causa desconocida
- Hallazgos clínicos o paraclínicos característicos de entidad heredable (Ej.: Tortuosidad arterial, úvula bífida)

Figura 2

Score sistémico	
Signo de la muñeca y el pulgar: 3 (signo de la muñeca o pulgar: 1)	
Pectus carinatum: 2 (pectus excavatum o asimetría pectoral: 1)	
Deformidad retropié: 2 (pie plano: 1)	
Neumotórax: 2	
Ectasia dural: 2	
Protrusión acetabular: 2	
SS/SI reducida y ratio brazo/estatura incrementada y escoliosis no severa: 1	
Escoliosis o cifosis toracolumbar: 1	
Extensión reducida del codo: 1	
Hallazgos faciales (3/5): 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral baja, hipoplasia malar, retrognatia)	
Estría cutánea: 1	
Miopía >3 dioptrías: 1	
Prolapso mitral (todos los tipos): 1	
<hr/> <p>Total máximo 20 puntos; un score ≥ 7 indica afectación sistémica. MS/MI: ratio segmento superior/inferior.</p>	

ESTUDIO GENÉTICO

Teniendo en cuenta la dificultad en muchas ocasiones de diferenciar adecuadamente los fenotipos agrupados dentro de la enfermedad aórtica heredable y la rentabilidad del estudio genético, así como las ventajas del diagnóstico preciso y precoz, se recomienda realizar estudio genético mediante panel de NGS de aortopatías a los pacientes que cumplan los criterios expuestos en la figura 1.

 <p>CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DEL ADULTO</p>	<p>AORTOPATÍAS HEREDABLES-MARFAN</p>	
		<p>Ed. 1</p>
		<p>Página 5 de 12</p>

Este estudio se solicitará previa realización de historia familiar detallada con la confección de un pedigree atendiendo a las recomendaciones actuales (5) y realizando la consejería genética pertinente.

El panel de NGS incluido dentro del protocolo actualmente incluye 41 genes: **ACTA2, ADAMTSL4, B3GAT3, CBS, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, EFEMP2, ELN, FBN1, FBN2, FLNA, GAA, GATA5, HRAS, KCNJ8, MED12, MYH11, MYLK, NKX2-5, NOTCH1, PLOD1, PRKG1, PTPN11, SKI, SLC2A10, SMAD3, SMAD4, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB2, ZDHHC9, ATP7A, CHST14, ADAMTS2, B4GALT7, FKBP14, SLC39A13**. La interpretación de las variantes se realizará siguiendo las recomendaciones actuales de la ACMG y el estudio en cascada y cosegregación de acuerdo a la clasificación de la patogenicidad (6).

Se planteará la prioridad del estudio siguiendo los criterios especificados en la Figura 3.

Figura 3

<p>PRIORIDAD ALTA</p> <p>Cualquiera de los siguientes puntos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico o alta probabilidad de síndrome de Marfan u otra entidad específica • Historia familiar de muerte súbita precoz de causa desconocida o evento mayor de causa aortica (Muerte o disección) • Disección de aorta 	<p>PRIORIDAD BAJA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probabilidad baja de síndrome de Marfan • Ausencia de antecedentes familiares de eventos mayores • Ausencia de disección de aorta
--	--

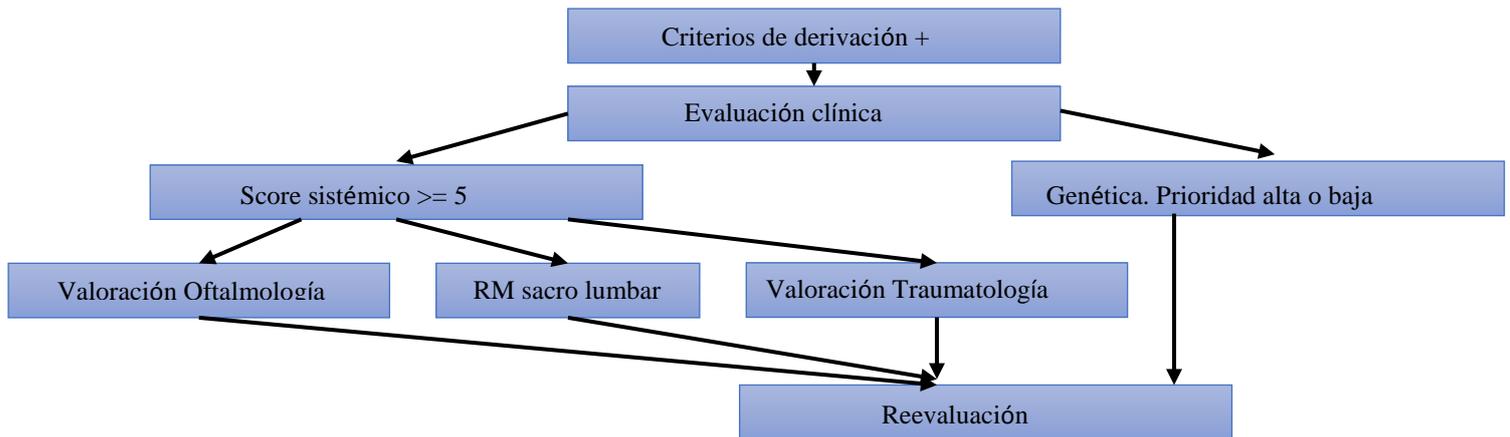
FLUJOGRAMA DIAGNOSTICO

En la consulta de cardiopatías familiares se realizará, si no se ha hecho ya:

- Evaluación clínica detallada.
- Historia familiar
- Integración de los datos diagnósticos
- Interconsulta pertinente a los servicios de rehabilitación y/o de oftalmología y solicitud de resonancia magnética lumbosacra si existe una sospecha de síndrome de Marfan (score sistémico superior a 4 puntos).
- Solicitud de otras pruebas específicas guiadas por la situación clínica.

La Figura 4 muestra el flujo diagnóstico en la consulta de familiares.

Figura 4



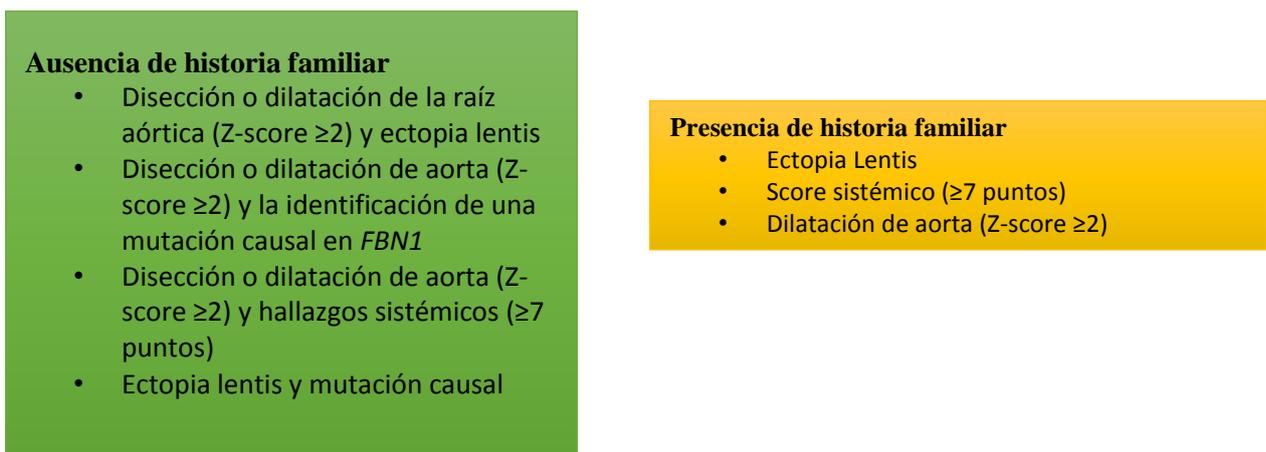
El diagnóstico de síndrome de Marfan se realizará siguiendo los nuevos criterios de Ghent (4). Estos nuevos criterios dividen el diagnóstico en 2 categorías:

- Pacientes con historia de síndrome de Marfan en la familia
- Pacientes sin historia familiar de síndrome de Marfan.

Dentro de los pacientes sin historia familiar se realizará el diagnóstico **clínico** de Marfan a todos aquellos que tengan una de las situaciones enumeradas.

En aquellos con historia familiar será diagnóstico de Marfan la presencia de cualquiera de los ítems enumerados (Ectopia Lentis, dilatación de aorta o score sistémico) Ver figura 5.

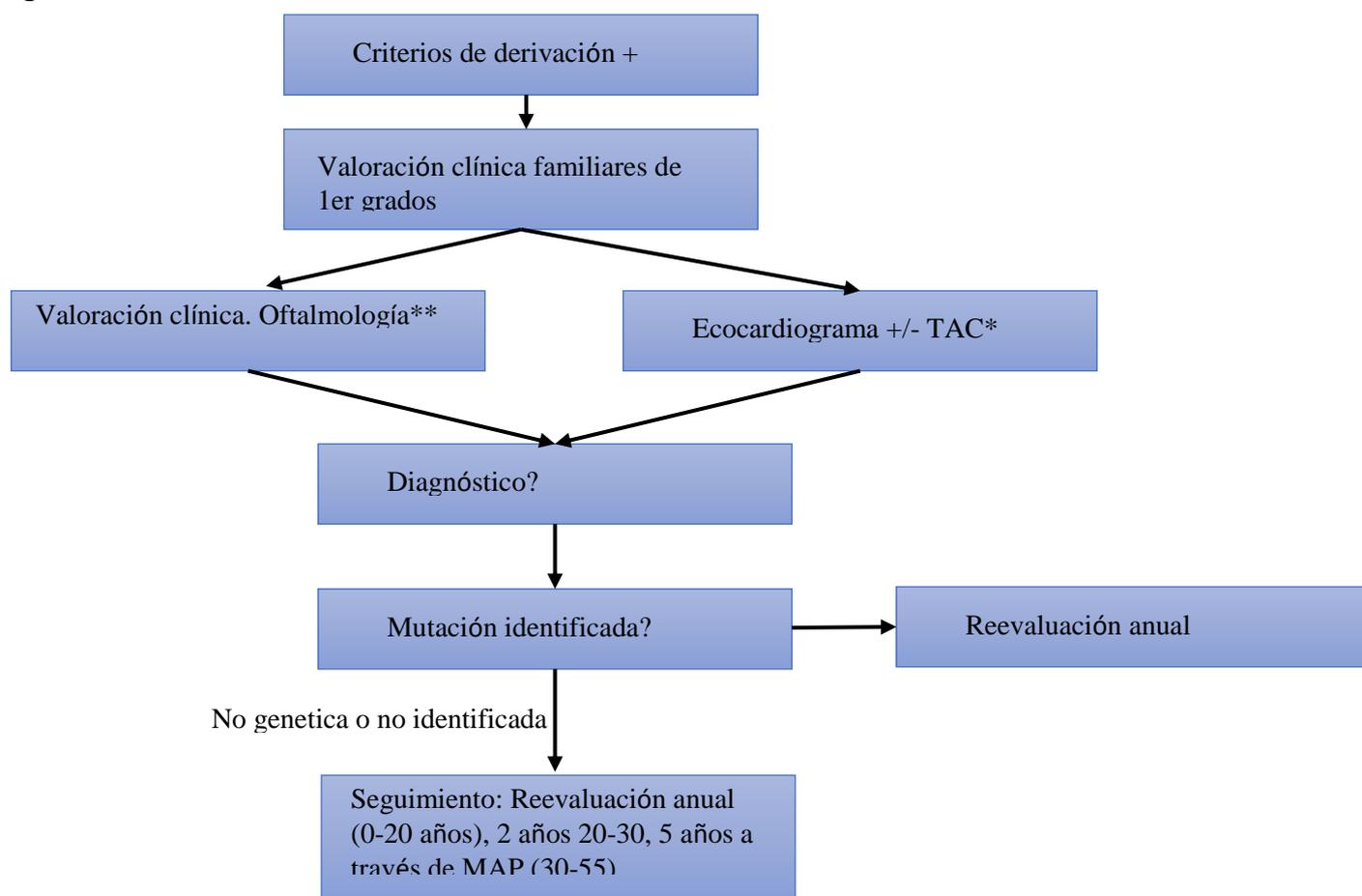
Figura 5



El protocolo de actuación incluye la evaluación clínica de todos los familiares de primer grado disponibles de los pacientes que cumplan criterios de derivación.

La figura 6 muestra el flujograma de evaluación y seguimiento a familiares de primer grado de individuos afectados.

Figura 6



** Familiares de primer grado de pacientes con diagnóstico de Marfan

* Particularmente con diagnóstico de aortopatía no Marfan o antecedente de dilatación de aorta descendente

TRATAMIENTO

Tratamiento médico: se recomienda el tratamiento con atenolol o losartan a dosis máxima tolerable en todos los pacientes con diagnóstico clínico o genético (mutación patogénica con reportes de dilatación de aorta) de síndrome de Marfan, independiente de la presencia de dilatación de aorta o de la realización previa de cirugía.

 <p>CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DEL ADULTO</p>	<p>AORTOPATÍAS HEREDABLES-MARFAN</p>	<p>Ed. 1</p> <hr/> <p>Página 8 de 12</p>
--	---	--

Se deja a criterio del clínico tratante la posibilidad de combinarlos en caso de que llegando a la dosis máxima monofármaco aún exista tensión arterial o frecuencia cardiaca subóptima y/o continúe el crecimiento de la aorta.

La figura 7 muestra los criterios de indicación quirúrgicos en el síndrome de Marfan. En cuanto a diagnósticos específicos como el Loeys-Dietz o el Ehlers-Danlos subtipo vascular se recomienda individualizar la indicación, considerando umbrales de diámetro aórtico máximo menores a 50 mm (7).

Aunque no existe evidencia clínica específica acerca del tratamiento médico en este grupo de pacientes recomendamos iniciar atenolol o losartan (Si contraindicación para betabloqueantes) a dosis máxima tolerable a todos los pacientes con diagnóstico de enfermedades con alto riesgo de eventos, independiente del diámetro aórtico (Como el Loeys Dietz o el Ehlers Danlos vascular) y a todos aquellos que aún sin tener diagnóstico de alto riesgo presenten dilatación de aorta.

Figura 7

<p style="text-align: center;">CRITERIOS QUIRURGICOS MARFAN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diámetro >50 mm • Diámetro 46-50 mm si: <ul style="list-style-type: none"> ○ Historia familiar de disección de aorta ○ Dilatación sostenida progresiva > 2mm/año (5mm en 1 año) ○ Deseo genésico ○ Insuficiencia mitral severa/Insuficiencia aortica

SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes con aortopatía familiar se realizará de acuerdo con la etiología subyacente, separando el seguimiento en aortopatía en el síndrome de Marfan y de aortopatía “no Marfan” (alto riesgo y bajo riesgo).

Se considerará aortopatía “no Marfan” de alto riesgo a aquellas enfermedades familiares con presencia de:

- familiares de primer grado con síndromes aórticos agudos con diámetros menores a 50 mm
- presencia de muerte súbita no aclarada en más de un familiar
- presencia de mutación asociada a una tasa elevada de eventos
- mutación en gen o región con una probabilidad alta de eventos.

Serán de bajo riesgo todos aquellos pacientes con aortopatía familiar que no cumplan los criterios previos. Ver figura 8.

 <p>CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DEL ADULTO</p>	<p>AORTOPATÍAS HEREDABLES-MARFAN</p>	<p>Ed. 1</p> <hr/> <p>Página 9 de 12</p>
--	---	--

Figura 8

<p>SINDROME DE MARFAN NO INTERVENIDO: Estudio de aorta con TAC/RMN basal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diámetro <45mm: Ecocardiograma Anual. TAC/RM aorta cada 2-5 años • Diámetro 46-50 mm*: Ecocardiograma cada 6 meses. TAC/RM aorta anual <p>AORTOPATIA FAMILIAR NO MARFAN (Bajo riesgo) Estudio de aorta con TAC/RMN basal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diámetro <50mm: Ecocardiograma Anual. TAC/RM aorta cada 2-5 años • Diámetro 50-55 mm*: Ecocardiograma cada 6 meses. TAC/RM aorta anual <p>AORTOPATIA FAMILIAR NO MARFAN (Alto riesgo) Estudio de aorta con TAC/RMN basal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diámetro >50mm: Ecocardiograma Anual. TAC/RM aorta cada 2-5 años • Diámetro 40-45 mm: Ecocardiograma cada 6 meses. TAC/RM aorta anual <p>AORTOPATIA FAMILIAR DIAGNOSTICADA E INTERVENIDA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiograma anual y TAC/RM dependiendo de complicaciones y diámetro previo a cirugía. Cadencia mínima cada 5 años

- La cadencia de las pruebas de imagen dependerá del diámetro basal y su evolución.

EMBARAZO

A toda mujer en edad fértil con diagnóstico de síndrome de Marfan se le debe ofrecer tanto consejería reproductiva como una evaluación del riesgo asociado al embarazo. La valoración del riesgo incluirá medición mediante técnica de imagen tanto de la aorta ascendente como de la descendente.

El embarazo dentro del síndrome de Marfan constituye un factor de riesgo para dilatación de aorta y se deber realizar una evaluación conjunta con participación del paciente en la toma de decisiones teniendo en cuenta riesgos y beneficios.

La figura 9 muestra la evaluación previa al embarazo y una vez este se haya confirmado. Figura 9.

 <p>CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DEL ADULTO</p>	<p>AORTOPATÍAS HEREDABLES-MARFAN</p>	<p>Ed. 1</p> <hr/> <p>Página 10 de 12</p>
--	---	---

Previo a embarazo:

- Consejería reproductiva
- Estimación de riesgo de embarazo (Incluyendo pruebas de imagen)
- Valorar Qx de recambio aórtico si AA 40-45mm y
 - crecimiento rápidamente progresivo (>3mm/año en misma prueba de imagen) o
 - antecedente familiar de disección o muerte súbita.
- Si AA >45mm desaconsejar embarazo de entrada, proponer Qx de recambio aórtico previo a gestación (necesitará monitorización del resto de aorta durante gestación).
- Desaconsejar gestación si presencia o antecedente de disección tipo B.

Embarazo confirmado:

- Consulta mensual en el primer y segundo trimestre y bimensual en el tercero.
- ETT cada 4-8 semanas
- Si dilatación aorta distal/arco/descendente conocida o de novo en ETT o en caso de disección tipo B previa conocida: RMN sin gadolinio en el 2º y 3er trimestre.
- Si gestación no programada y situación de aorta desconocida realizar RMN sin gadolinio, seguimiento según hallazgos.

La figura 10 especifica de forma general las complicaciones posibles durante el embarazo de una paciente con diagnóstico de Marfan y la actitud ante estas.

Figura 10

Complicaciones:

- AA \geq 50mm con rápido crecimiento: cirugía de recambio aórtico programada:
 - Si feto viable → cesarea urgente en quirófano de cirugía cardiaca seguido de Intervención.
 - Si feto no viable valorar Qx con feto intraútero.
- Disección tipo A: Urgencia quirúrgica (si feto viable plantear cesárea urgente previa en quirófano de cirugía cardiaca).
- Disección tipo B: tratamiento médico, Labetalol. Nitroprusiato contraindicado.

Por último, la vía de parto preferida recomendada dependiendo del diámetro máximo de la aorta se especifican en la Figura 11.

 <p>CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DEL ADULTO</p>	<p>AORTOPATÍAS HEREDABLES-MARFAN</p>	<p>Ed. 1</p> <hr/> <p>Página 11 de 12</p>
--	---	---

Figura 11

Parto:

- AA<40mm: parto vaginal. Epidural precoz (valoración de ectasia dural y grado de escoliosis). Expulsivo corto (instrumentalizado si necesario). Perfusión de oxitocina de preferencia a bolos.
- 40-45mm: igual que >40mm. Si riesgo alto de disección (antecedente familiar, crecimiento rápido) ofrecer cesárea programada.
- >= 45mm: Cesárea programada.
- Intervenido previamente: Cesárea programada

BIBLIOGRAFIA

1. von Kodolitsch Y, Kutsche K. Genetic diagnostics of inherited aortic diseases : Medical strategy analysis. Herz. 2017 Aug;42(5):459–67.
2. 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 Apr;286(15):804–8.
3. Detaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, Child AH, Loeys BL, Binquet C, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. Eur Heart J. 2010 Sep;31(18):2223–9.
4. 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. 2010/07/02. 2010;47(7):476–85.
5. Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, O’Sullivan CK, Resta RG, Lochner-Doyle D, et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. J Genet Couns. 1995 Dec;4(4):267–79.
6. 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. 2015/03/06. 2015;17(5):405–24.
7. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo R Di, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014 Nov;35(41):2873–926.

 <p>Hospital Universitario 12 de Octubre</p> <p>SaludMadrid Comunidad de Madrid</p> <p>CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DEL ADULTO</p>	<p>AORTOPATÍAS HEREDABLES- MARFAN</p>	
		<p>Ed. 1</p>
		<p>Página 12 de 12</p>

INDICADORES DE ADHESIÓN

Estudio genético ante sospecha clínica de Marfan

Indicador

Estudio genético ante sospecha clínica de Marfan x 100/Pacientes con sospecha clínica de Marfan

Estandar: 100%

CONTROL DE EDICIONES			
FECHA	HOJA/S	CAUSA DEL CAMBIO	
Enero 2019	Todas	Edición inicial	