

SÍNDROME DE LOEYS DIETZ.

¹Dra. C. Juliao ²Dra. M. López Mateo ³Dra. R. Pérez ⁴Dra. D. Then ⁵Dra.A. Castillo, ⁶Dr. M. Defilló, ⁷Dr. J. Cedano

Resumen.

El Síndrome de Loews Dietz (SLD) es una enfermedad genética autosómica dominante del tejido conectivo, caracterizada por la presencia de aneurismas o disecciones arteriales, cerebrales, torácica, abdominal con manifestaciones esqueléticas y craneofaciales. Describimos el caso de un adolescente masculino, con úvula bífida, cirugía de paladar hendido, dilatación de la raíz de la aorta, auscultación de soplo diastólico aórtico y anomalías musculo esqueléticas que correspondía al tipo 1 de la clasificación de SLD. Es el primer caso diagnosticado en el Hospital de Niños Dr. Robert Reid Cabral de Santo Domingo.

Palabras claves: Síndrome de Loews Dietz (SLD). Aneurisma de la aorta. Insuficiencia aórtica

Abstract

Loews Dietz Syndrome (SLD) is an autosomal genetic disorder of the connective tissue, characterized by the presence of aneurysms or arterial dissections, cerebral dissections, thoracic dissections, abdominal manifestations and craniofacial skeleton. In this study we describe the case of an adolescent male with bifid uvula, cleft palate surgery, dilation of the aortic root, aortic diastolic murmur auscultation and musculoskeletal anomalies corresponding to the type 1 classification of SLD. It is the first case diagnosed at Children's Hospital Dr. Robert Reid Cabral de Santo Domingo.

Key Words: Loews Dietz Syndrome (LDS). Aortic aneurism and aortic insufficiency

Introducción.

El SLD es una enfermedad genética autosómica dominante descrita por primera vez en el 2005 por los doctores Bart L. Loews del centro de Medicina Genética de Bélgica y el Dr. Harry Dietz, de la Facultad de Medicina del John Hopkins de Baltimore, quienes describieron las características moleculares y físicas de la enfermedad en 52 pacientes evaluados, donde se encontró una mutación en los genes TGFBR2 localizado en el cromosoma 3-p 22- 25 y TGFBR1 en el cromosoma 9, q33-34, que codifica para receptores Beta del factor de crecimiento 1-2 con actividad serin/treonin-quinasa que funcionan como reguladores de la diferenciación y proliferación tisular.^{1,2}

TGF es una molécula producida por el cuerpo e influencia en el crecimiento, los movimientos y actividad de la célula. Esta molécula en el SLD no puede entrar a la célula por que el receptor esta deformado, permaneciendo activo más TGFβ.³ Dietz la describe como una molécula que le dice a la célula cómo comportarse como dividirse, cuando migrar y morir.^{1,2}

Su prevalencia mundial es desconocida en la actualidad, se habían diagnosticado 180 casos en los E.U, hasta el 2007, sin embargo en muchas revisiones genéticas de casos diagnosticados fenotípicamente de SM y SED se han observado mutaciones correspondientes a SLD, por lo que la

prevalencia está aumentando.⁴

El SLD engloba una serie de manifestaciones como consecuencia de la alteración en el tejido conjuntivo, que se centran fundamentalmente en el tejido musculo esquelético piel y cardiovascular, y se clasifica en 2 Tipos:

Tipo- 1: Manifestaciones craneo- faciales y la triada de tortuosidad arterial, hipertelorismo, úvula bífida y paladar hendido en el 75% de los casos y es la expresión fenotípica más severa y con mas alta mortalidad comparada con la expresión cutánea. Es una patología de naturaleza agresiva, para los tejidos vasculares, suele producir rotura de aorta y de aneurisma con diámetros menores de 4cm y en edades tempranas.^{1,3,5}

La edad media de sobrevivida en estos casos es de 20-22 años por ruptura del aneurisma de la aorta.⁵

Tipo- 2: Manifestaciones: vasculares. Cutáneas y úvula bífida. 25% de los casos

Otras anomalías que forman parte de este SLD: Craneales como la dolicocefalia, craniosinostosis, trigonocefalia.

Faciales: hipoplasia malar. Hipertelorismo. Hiperlaxitud de las articulaciones, contractura de los dedos, aranodactilia.

Oculares; trastorno de refracción, miopía.

¹ Pediatra Cardiólogo Ayudante del Servicio Cardiología Pediátrica. Hospital Infantil Robert Reid Cabral. Rep. Dom.

² Medico Cardiólogo Electro-fisiólogo. Hospital Salvador B.Gautier. Rep. Dom.

³ Jefe del Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Infantil Robert Reid Cabral. Rep. Dom.

⁴ Pediatra. Hospital Infantil Robert Ried Cabral. Rep. Dom.

⁵ Pediatra. Hospital Infantil Robert Ried Cabral. Rep. Dom.

⁶ Pediatra. Hospital Infantil Robert Ried Cabral. Rep. Dom.

⁷ Pediatra. Hospital Infantil Robert Ried Cabral. Rep. Dom.

Cutáneas: piel fina, mala cicatrización, visualización de la venas sobre todo de la pared torácica.

Ruptura espontánea de bazo, intestino y útero en mujeres embarazadas portadoras del síndrome. 6

Muchas otras anomalías se han reportado no sólo a nivel muscular, sino también de anomalías cardíacas congénitas como Persistencia de conducto, Estenosis aórtica bicúspide, defectos a nivel del tabique interauricular, prolapso de válvula mitral, acompañado de aneurisma o dilatación aórtica. Como se reportó en 5 neonatos en quienes se diagnosticó Síndrome de Larsen por las lesiones esqueléticas que presentaba y la investigación genética mostró mutación TGFBR2 con dilatación aneurismática de aorta y Persistencia de conducto, de los cuales 3 necesitaron cirugía en la niñez, para cierre de PCA y reparación de aneurisma, falleciendo uno de ellos luego del procedimiento. 7

Otras anomalías esqueléticas como pectum excavatum, escoliosis pie zambo, arnodactilia se han descrito en el SLD. 1-6. Y confirmada su asociación al mismo, cuando al realizarse un análisis retrospectivo por 1 año en el departamento de cirugía ortopédica John Hopkins, en pacientes diagnosticados de SLD, y se analizó la clínica e imágenes en 65 casos, de los cuales 36 (55%) eran menores de 18 años, reportándose anomalías en diferentes partes del organismo como: Pié equino, anomalías cervicales e inestabilidad, escoliosis, pectum excavatum y carinatum, protrusión de acetábulo y a 14 de ellos ya se les había realizado un procedimiento ortopédico previamente de las anomalías esqueléticas. 8

El SLD es considerada prima hermana molecular del Síndrome de Marfan (SM), pero existen diferenciaciones demostradas por los investigadores. Mientras en el SM la mutación en el gen FBN1, del cromosoma 15q21, que codifica con la fibrilina, produciendo esta falla genética afectación en las fibras elásticas del tejido conectivo, manifestándose en aquellos sistemas y órganos que los contienen, tales como el ocular, cardiovascular, esquelético, piel, vasos sanguíneos y la muerte ocurre por disección aórtica más tardíamente, que en los casos de SED. Su incidencia es de 1-5 por 10,000 habitantes, considerando que 200, 000 norteamericanos padecen esta enfermedad genética en la actualidad. La edad media de vida es 40 años. 2, 9,10,11,12

Similares anomalías se presentan en el Síndrome de Ehlers Danlos (SED), donde también hay manifestaciones cutáneas, fragilidad de piel y los vasos sanguíneos, ruptura de vasos y de órganos internos y muerte prematura por disección aórtica, anomalías esqueléticas, sobretodo articular, debido a una mutación COL3A1 que codifica con colágeno tipo-3. La edad media es 48 años, y al realizar cirugía su mortalidad es alta que en SM y SLD. 12

El SLD al igual que el (SM) y el (SED), se caracterizan por la presencia de aneurismas o disecciones arteriales, manifestaciones esqueléticas, cráneo faciales, y de muerte temprana por ruptura de aneurisma, sin embargo esta coincidencia en las manifestaciones y las características fenotípicas en estos 3 síndromes están siendo dilucidadas en la actualidad al realizar revisiones genéticas en los mismos y de sus presentaciones clínicas. 10,11,12.

Como lo demuestra la descripción de un caso de una autopsia judicial de un adolescente diagnosticado de SED, con diagnóstico de insuficiencia aórtica y dilatación de la raíz de la aorta, sin Antecedentes familiares de síndrome genético, él cual falleció súbitamente después de realizar un esfuerzo. 13 En la autopsia se observó: hipertelorismo, pectum excavatum, pie zambo, disección aórtica que abarca desde porción ascendente el cayado y la descendente de la aorta torácica, no se le realizó estudio genético, pero los hallazgos en la necropsia correspondían a un SLD tipo 1.

Otras investigaciones realizadas sobre este nuevo síndrome están relacionadas a procedimientos quirúrgicos reportándose 2 casos en España en un adulto joven de 24 años en el Hospital Clínico San Carlos en Madrid en 2007. 14, otro caso correspondió a una niña de 11 años de edad con características fenotípicas de SLD y el Eco 2d reporto un aneurisma de la raíz de la aorta realizándose un cirugía donde se sustituyó la porción dilatada por una prótesis vascular de colágeno suturada a la válvula aórtica. 15

En Padua Italia se reportó el caso de un niño de 9 años de edad, ingresado por emergencias por historia de dolor torácico y el Eco reveló dilatación de la raíz de la aorta y de la unión seno tubular, fue llevado a cirugía realizándole un remplazo de istmo aórtico y fue dado de alta con beta bloqueadores y losartan. 16.

Otro estudio retrospectivo 1997-2007 de cirugías en niños con SM, y SLD, con aneurisma de la aorta y anomalías a nivel de mitral y la aortica, observaron la mejoría de la calidad de vida, cuando se realiza cirugía durante la niñez, lo que permite prolongar la expectativa de vida en estos pacientes. 17

Tratamiento preventivo en SLD: Evitar ejercicios y actividades físicas que puedan causar luxaciones. No tocar instrumentos de viento. No bucear. Profilaxis para la Endocarditis Bacteriana. 6

La cirugía a temprana edad está indicada en estos casos ya que un 90% de los operados están libres de re intervención y pueden tener una mejor calidad de vida

Dietz y otros autores recomiendan el uso de bloqueadores de los receptores de la angiotensina 2 (Losartan), al observar la capacidad de inhibir la actividad TGF, y retardar la aparición temprana del aneurisma. 15

Metodo

Presentamos el caso de un adolescente masculino de 14 años de edad quien acudiera a la consulta, acompañado de sus padres para la realización de una evaluación pre quirúrgica, por una fractura de fémur y se auscultara un soplo, sin signos ni síntomas relacionados con el corazón..

Historia pasada de enfermedad, operado de paladar hendido a los tres años de edad y fractura de fémur.

No historia de enfermedad cardiovascular ni de muerte súbita en los familiares de su padre, madre, hermanos y familiares cercanos.

En su evaluación clínica paciente longilíneo, macro cráneo,

hipertelorismo. Úvula Bífida, cicatriz de la cirugía de paladar hendido. Figuras. 1-2



Figura 1. Hipertelorismo y macro cráneo.



Figura 2. Úvula bífida.

Tórax asimétrico, abombamiento pre-para esternal izquierdo. Figura 3.

Ápex en el 6to EII, fuera de la LMC. Frecuencia cardiaca 100/min. Tensión diferencial amplia de 140/60MMHG. Auscultación de soplo diastólico 3/6 en FA- FAA.

Pulsos saltones. Extremidades largas, y delgadas, arnodactilia. Figura 4.



Figura 3. Deformidad torácica.



Figura 4. Extremidades largas.

RX de Tórax mostró dilatación aneurismática severa de la aorta ascendente, cardiomegalia izquierda ligera, flujo pulmonar normal. Figura 5.



Figura 5.

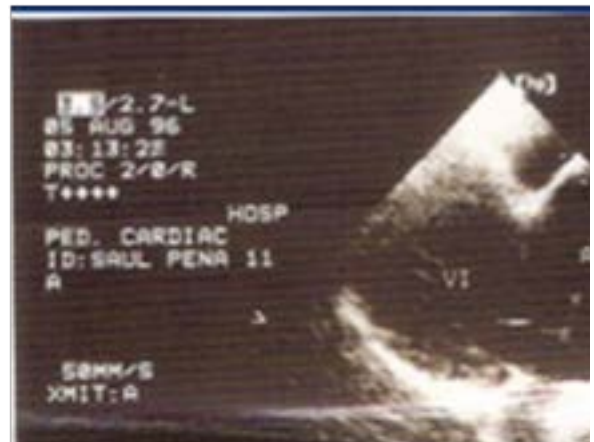


Figura 7. Dilatación Aneurismática de la Aorta.



Figura 6. Eco muestra dilatación de la aorta Y el ventrículo izquierdo dilatado.

Se evaluaron los familiares cercanos, padres, hermanos, primos, desde el punto de vista Clínico, radiográfico y por ECO 2d y no se reportó anomalías cardíacas en los mismos.

El Angio TAC mostró dilatación severa de la aorta y tortuosidad de la misma.

Fig. 7- 8 Dicho hallazgo conjuntamente con las características fenotípicas del paciente sugieren la presencia del Síndrome de Loeyz Dietz .



Figura 8. Dilatación Aneurismática y tortuosidad Aórtica.

El servicio de Genética clínica lo evaluó y por las características fenotípicas del paciente junto con la dilatación aneurismática de la aorta, diagnosticó Síndrome de Marfan.

Fue evaluado por oftalmología siendo negativo.

Conclusión:

Este es el primer caso diagnosticado en Santo Domingo de Síndrome de Loeyz Dietz, ya que presenta la triada característica del síndrome descrito en el 2005 como son: dilatación aneurismática de la raíz aórtica y tortuosidad de la misma; paladar hendido con cirugía reparadora en este caso; Úvula bífida e hipertelorismo que conjuntamente con las características fenotípicas como: arañadactilia; deformidad torácica; los hallazgos a nivel musculo-esquelético; la fractura de fémur como complicación del síndrome nos permiten, aun no se le realizaron los estudio moleculares, confirman que se trata de una mutación TGFBR Tipo 1. Del Síndrome de Loeyz Dietz.

Este grupo de pacientes portadores de esta mutación, el cuadro clínico es muy agresivo y mueren súbitamente a temprana edad por ruptura del aneurisma, como se había descrito anteriormente.

Es por ello que su diagnóstico debe ser precoz ya que su pronóstico es mejor y le permite tener mayor expectativa de vida, al realizarle un procedimiento quirúrgico a temprana edad.

La presencia de insuficiencia aórtica moderada como observamos en el Angio TAC y en el Eco, no han sido descritos anteriormente en los artículos revisados, pero sin lugar a dudas éste puede ser otra anomalía que parece formar parte de este síndrome.

En este caso, la mutación se produjo de forma aislada, ya que ningún familiar presentó un cuadro clínico similar, por las informaciones y las evaluaciones realizadas a los miembros de la familia.

BibliografíaS

- 1- Loeys.BL, Chen J, Neptune ER. Et-al. A Syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skelet development caused by mutation TGFBR-1, TRFBR2. Nat Genet, 2005. 37: 275-281
- 2- Loeys.BL, H C, Dietz. Loeys Dietzs Syndrome. Gene Review; Nih University of Washington. Seattle.
- 3- Loeys BL, Schwarse. U. Holm, T. Aneurysm Syndrome caused by mutation in the TGF Beta receptor. New Eng Med 2006; 355: 788-798.
- 4- Descubren síndrome mortal relacionado con el Síndrome de Marfan. Health Day New Hispanic Care. Agosto 23 2006.
- 5- Albert, J et-al. The many face of aggressive aortic pathology. Loeys , Dietz Syndrme .Neth.Heart Journal: 2008.16*(9): 299-304.
- 6- Norma Elena de León, Alina García, Síndrome de Loeys Dietz. Presentación de una familia. Rev. Genética Comunitaria.2008;2(3); 61-64
- 7- Anyi Yetman, Rebeca S, Beroukhim, Dunbar, Diny, David Manchester. Importance of the recognition of Loeys Dietz Syndrome in the neonatal period. Pediatric.vol119.No5. mayo. 2007.
- 8- Gurkan Er Kula, Paul D. Sponseller. Laura.C. Pulsen