

Cartas científicas

**Estudio genético de pacientes con sospecha de aortopatías hereditarias: utilidad para el diagnóstico y el seguimiento**



**Genetic testing in suspected inherited aortopathies: usefulness in diagnosis and follow-up**

**Sr. Editor:**

A menudo, los aneurismas de la aorta torácica son asintomáticos y permanecen sin diagnosticar hasta que surgen complicaciones catastróficas, como la disección aórtica, que conllevan una muy elevada mortalidad<sup>1</sup>.

Actualmente se conoce que ciertas variantes genéticas predisponen a enfermedad de la raíz aórtica y la aorta ascendente, en los denominados aneurismas y disecciones de la aorta torácica hereditarios (ADATH). Así, el estudio genético (EG) y el hallazgo de estas variantes pueden ser de gran utilidad para identificar a los individuos en riesgo<sup>2</sup>.

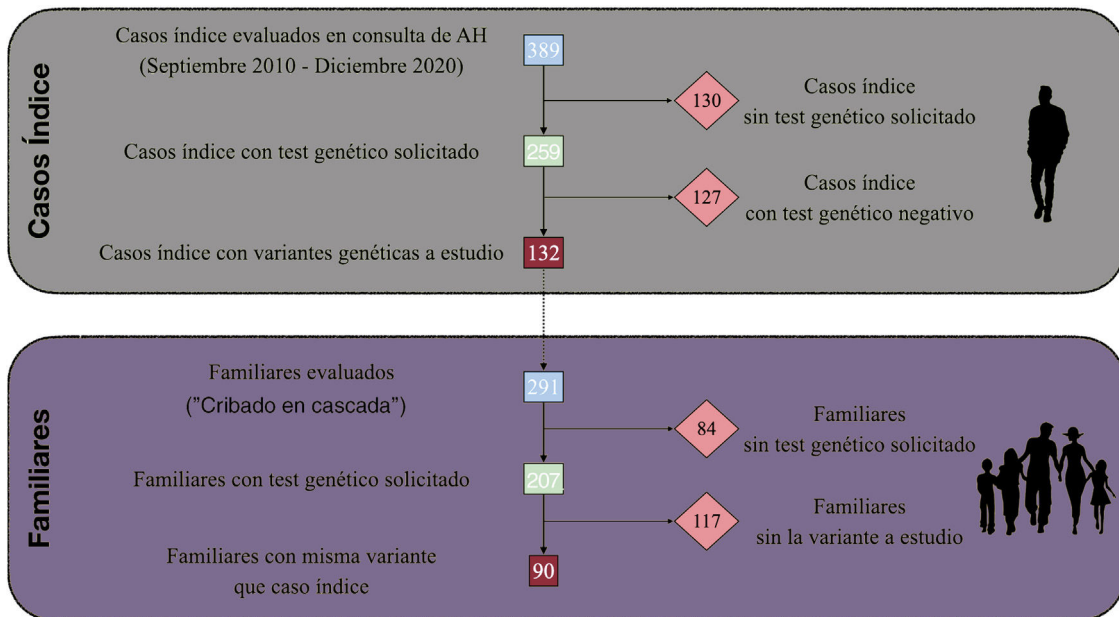
Los ADATH clásicamente se han considerado sindrómicos (p. ej., los síndromes de Marfan, de Loeys-Dietz o de Ehlers-Danlos tipo vascular) o no sindrómicos (el aneurisma de la aorta torácica es un hallazgo aislado). Sin embargo, la distinción entre ambos se ha difuminado al demostrarse una muy amplia variabilidad fenotípica en muchas de las variantes descubiertas.

Postulamos que disponer de una consulta específica de aortopatías hereditarias (AH) favorece la correcta identificación de estos pacientes, implementando de una forma más completa y eficiente el EG.

En este análisis retrospectivo unicéntrico se incluyó a los pacientes estudiados en la consulta de AH de un hospital de

tercer nivel entre 2010 y 2020. En una primera visita se efectuó una minuciosa exploración física para hallar signos clínicos clásicamente asociados con ADATH sindrómicos y un ecocardiograma transtorácico para obtener las medidas de la raíz aórtica y la aorta ascendente según las recomendaciones vigentes<sup>3</sup>. Tras ello, se extrajo una muestra sanguínea o de saliva para EG a los pacientes con: diámetros aórticos ajustados al tamaño corporal y la edad superiores a la normalidad (Z-score > 2) en ausencia de otros factores de riesgo; diámetros aumentados con otros rasgos fenotípicos clásicamente asociados con ADATH sindrómicos o antecedentes familiares de eventos aórticos o muerte súbita; o familiares de primer grado de pacientes con alguna de las características anteriores y/o de los que ya se conocía una variante genética posiblemente asociada con aortopatía. Los EG se realizaron combinando los métodos de secuenciación masiva (NGS) y Sanger. Se denominó caso índice al primer paciente de una familia que acudió a la consulta. En el caso de hallarse una variante genética con cierta probabilidad de ser patogénica, se inició el cribado «en cascada», ofreciendo el EG a todos los familiares de primer grado. Únicamente no se realizó en el caso de pacientes que se negaron o cuya relación de primer grado no estaba asegurada. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local y los pacientes firmaron un consentimiento informado por escrito antes de la extracción de la muestra para EG.

Tras evaluarse a 389 pacientes índice, se solicitó EG dirigido a 259 (66,6%). De ellos, en 132 (50,9%) se obtuvo una variante genética de interés (figura 1), siendo 46 patogénicas o probablemente patogénicas (17,7%). Estos hallazgos llevaron a evaluar a 291 familiares, de los que a 207 (71,1%) se les solicitó EG; 90 (43,5%) obtuvieron un resultado positivo para la variante estudiada. Así, se descartó la presencia de dicha variante en



**Figura 1.** Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio. AH: aortopatías hereditarias.

**Tabla 1**

Características de los pacientes con sospecha de aneurismas y disecciones de la aorta torácica hereditarios y hallazgo de una variante de interés en el estudio genético

	Total (N=222)	Variantes en <i>FBN1</i> (n=140)	Variantes en <i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i> o <i>TGB3</i> (n=11)	Variantes en <i>COL3A1</i> (n=19)	Variantes en otros genes codificantes de colágenos ( <i>1A1</i> , <i>1A2</i> , <i>5A1</i> ) (n=22)	Variantes en otros genes codificantes de proteínas de la CMLV ( <i>ACTA</i> , <i>JAG</i> ...) (n=22)
<b>Criterios diagnósticos de síndrome</b>						
Síndrome de Marfan	125 (56,3)	125 (89,3)	—	—	—	—
Síndrome de Loeys-Dietz	10 (4,5)	—	10 (90,9)	—	—	—
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular	14 (0,6)	—	—	14 (73,7)	—	—
Casos índice	132 (59,5)	86 (61,4)	6 (54,5)	8 (42,1)	12 (54,5)	12 (54,5)
Familiares portadores	90 (40,5)	54 (38,6)	5 (45,5)	11 (57,9)	10 (45,5)	10 (45,5)
Edad (años)	34,8 ± 18,1	32,7 ± 17,4	31,0 ± 19,1	39,1 ± 18,9	34,1 ± 18,1	45,2 ± 14,9
Varones	118 (53,2)	72 (51,4)	7 (63,6)	8 (42,1)	13 (59,1)	15 (68,2)
<b>Aorta ascendente</b>						
Dilatación aórtica leve	105 (47,3)	79 (56,4)	1 (9,1)	7 (36,8)	7 (31,8)	6 (27,3)
Aneurisma de la aorta torácica ascendente	39 (17,6)	26 (18,6)	5 (45,5)	0	2 (9,1)	5 (22,7)
Disección tipo A	13 (5,9)	11 (7,9)	0	0	0	2 (9,1)
Rotura aórtica	1 (0,5)	0	1 (5,3)	0	0	0
Intervención	48 (21,6)	34 (24,3)	4 (36,4)	0	2 (9,1)	7 (31,8)
Bono-Bental	20 (41,7)	14 (41,5)	1 (25)	0	0	5 (71,4)
Yacoub	15 (31,3)	11 (32,4)	2 (50)	0	0	2 (9,1)
David	11 (22,9)	9 (26,5)	1 (25)	0	0	1 (14,3)
Aneurismas otras localizaciones	7 (3,2)	0	2 (10,6)	2 (10,5)	2 (9,1)	0
Válvula aórtica bicúspide	4 (1,8)	2 (1,4)	0	0	0	1 (4,5)
Prolapso de válvula mitral	59 (26,6)	48 (34,3)	1 (9,1)	7 (36,8)	2 (9,1)	0
Ectopia lentis	46 (320,7)	46 (32,9)	0	0	0	0
<b>Características de variantes genéticas</b>						
Patogénica/probablemente patogénica*	146 (65,7)	121 (86,4)	9 (81,8)	12 (63,2)	0	1 (4,5)
Posiblemente patogénica	6 (2,7)	1 (0,7)	1 (9,1)	0	0	4 (18,2)
VUS	70 (31,5)	18 (12,9)	1 (9,1)	7 (36,8)	22 (100)	17 (77,3)
Previamente descrita en la literatura	76 (34,2)	66 (47,1)	4 (36,4)	1 (5,3)	0	4 (18,2)

\* Las variantes genéticas identificadas se nombran siguiendo las recomendaciones de la *Human Genome Variation Society* (HGVS) y el *American College of Medical Genetics* (ACMG). En el caso específico de las variantes de *FBN1*, estas se clasificaron como patogénicas si cumplían los criterios para mutaciones causales de *FBN1* según los criterios modificados de Gante.

Las variables cualitativas se expresan como n (%) y las cuantitativas, como la media ± desviación estándar.

117 familiares. A los pacientes con variantes halladas, patogénicas o no, así como aquellos con EG negativo pero con persistencia de sospecha de predisposición a aortopatía, se les realizó un seguimiento periódico.

Finalmente, 140 pacientes portaban variantes en *FBN1*, 11 en genes codificantes de TGF-B o sus receptores, 19 en los de *COL3A1*, 22 en los de otras proteínas formadoras de colágeno y 22 en genes codificantes de proteínas de las células de músculo liso vascular. Sus características, así como las características clínicas de los pacientes portadores, se presentan en la [tabla 1](#).

Por lo tanto, más del 50% de las solicitudes obtuvieron una variante de interés. Renner et al.<sup>4</sup> comunicaron un 40,7% en 199 individuos con características clínicas de ADATH sindrómicos o no sindrómicos. En cambio, las series de pacientes no seleccionados, con el único antecedente de aneurisma o disección de aorta torácica, reportan un 3,9-5% de positividad para variantes patogénicas o probablemente patogénicas y alrededor del 25% si incluyen variantes de significado incierto (VUS)<sup>5</sup>. Ello demuestra la importancia de guiar clínicamente la solicitud del EG. Además, en nuestro estudio, se reconoció a 90 familiares portadores de las variantes en estudio, lo que podría tener implicaciones directas en su seguimiento, tratamiento médico, reparación quirúrgica profiláctica y plan reproductivo.

Cabe destacar que el mayor porcentaje de variantes patogénicas o probablemente patogénicas se obtuvo en *FBN1*, gen asociado al síndrome de Marfan, la AH mejor estudiada. Resulta de interés un seguimiento de los pacientes con VUS que incrementa el conocimiento acerca del posible significado pronóstico de estas variantes. Iniciativas como la Red Española de Patología Aórtica Genética (REPAG) sin duda ayudarán a este fin.

En definitiva, la existencia de una consulta específica de AH puede ayudar a guiar un tratamiento individualizado de estos pacientes, así como a dar sentido a la ingente cantidad de información obtenida de los EG.

## FINANCIACIÓN

No se recibió financiación para la elaboración de este estudio.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

V.M. Becerra-Muñoz realizó los análisis y redactó el manuscrito; V.M. Becerra-Muñoz, A. Díaz-Expósito y V. Doncel-Abad recogieron los datos clínicos y genéticos; P. Fernández-García, J.L.

López-Benítez y F. Cabrera-Bueno atendieron a los pacientes que visitaron la consulta de aortopatías hereditarias; F. Cabrera-Bueno es el coordinador de la unidad de aortopatías hereditarias; V.M. Becerra-Muñoz, A. Díaz-Expósito, V. Doncel-Abad, P. Fernández-García, J.L. López-Benítez y F. Cabrera-Bueno revisaron y corrigieron el contenido final del manuscrito.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no presentan ningún conflicto de intereses en relación con este trabajo.

Víctor M. Becerra-Muñoz<sup>a,b,\*</sup>, Arancha Díaz-Expósito<sup>a,b</sup>, Victoria Doncel-Abad<sup>a,b</sup>, Patricia Fernández-García<sup>a,b</sup>, José Luis López-Benítez<sup>a,b</sup> y Fernando Cabrera-Bueno<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga, España

<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [vmbecerram@gmail.com](mailto:vmbecerram@gmail.com) (V.M. Becerra-Muñoz).

On-line el 02 de marzo de 2022

## BIBLIOGRAFÍA

1. Isselbacher EM, Cardenas CLL, Lindsay ME. Hereditary influence in thoracic aortic aneurysm and dissection. *Circulation*. 2016;133:2516-2528.
2. Renard M, Francis C, Ghosh R, et al. Clinical validity of genes for heritable thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:605-615.
3. Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S, et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:119-182.
4. Renner S, Schüller H, Alawi M, 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;21:1832-1841.
5. Weerakkody R, Ross D, Parry DA, 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;20:1414-1422.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.02.005>

0300-8932/ © 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## POCUS en el reconocimiento cardiológico de deportistas jóvenes: valor diagnóstico en la era de los criterios electrocardiográficos internacionales



### Use of POCUS in cardiovascular screening of young athletes: diagnostic value in the era of international electrocardiographic criteria

#### Sr. Editor:

La evaluación con electrocardiograma (ECG) en el cribado cardiológico preparticipativo está respaldada actualmente por las guías clínicas gracias a su capacidad diagnóstica en la detección de cardiopatías, que son causa frecuente de muerte súbita de deportistas menores de 35 años<sup>1</sup>. Con la publicación en 2017 de los criterios internacionales para la interpretación del ECG del deportista<sup>2</sup>, han quedado definidos los hallazgos normales, limítrofes y patológicos, lo que ha mejorado sustancialmente la sensibilidad y la especificidad respecto a criterios previos<sup>3</sup>. A pesar de ello, durante la evaluación siguen produciéndose falsos positivos que generan preocupación en los deportistas y sus familiares y limitan temporalmente la actividad deportiva.

El ecocardiograma orientado al punto de interés (*point-of-care ultrasound* [POCUS]) podría mejorar el rendimiento diagnóstico de estos criterios electrocardiográficos a través de protocolos de rápida ejecución. Su utilidad en la detección de hallazgos estructurales con valor pronóstico ya se ha demostrado en diversos estudios<sup>4</sup>.

Nuestro estudio se planteó como objetivo principal evaluar la aplicabilidad del POCUS en programas de cribado cardiovascular y su papel en la aptitud para la competición en caso de hallazgos del ECG patológicos según criterios internacionales. Para ello, se incluyó a un total de 978 deportistas de diferentes entidades deportivas, con una media de edad de  $16,7 \pm 3,7$  años, mayoritariamente futbolistas (65%) y varones (81%) (tabla 1). Todos los deportistas estaban federados, con 3-5 días de entrenamiento semanal y competición el fin de semana. Cardiólogos especializados en atención a deportistas realizaron la evaluación, que incluyó: anamnesis, exploración física, ECG en reposo y POCUS orientado al diagnóstico de cardiopatía estructural. El protocolo del POCUS fue:

medición en modo M del grosor septal y de la pared posterior; medición de los diámetros aórtico, de la aurícula izquierda y telediastólico del ventrículo izquierdo en eje paraesternal largo; medición del diámetro del tracto de salida del ventrículo derecho y revisión de la válvula aórtica y los ostium coronarios en eje paraesternal corto, y estudio de las válvulas mitral y aórtica con Doppler (incluidos patrón de llenado mitral, Doppler tisular septal, Doppler continuo en flujo aórtico y Doppler color en ambas válvulas), así como visión general cardiaca en el plano de 4 cámaras. Se clasificó a los deportistas según la interpretación del ECG acorde con criterios internacionales. El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital IMED Valencia y todos los deportistas firmaron consentimiento informado.

Se encontraron criterios patológicos en el ECG de 35 deportistas (el 3,6% del total): 27 por onda T negativa o depresión de segmento ST, 6 por la presencia de 2 o más extrasístoles en el ECG, 1 por intervalo QT prolongado y 1 por síndrome de preexcitación (tabla 2). El POCUS durante la consulta de cribado, con un tiempo estimado de realización < 5 min, mostró un excelente rendimiento diagnóstico en la evaluación de alteraciones de la repolarización clasificadas como patológicas según los criterios internacionales. Así, permitió descartar cardiopatía estructural significativa en 25 de los 27 deportistas con onda T negativa (en este contexto, una reducción de la tasa de falsos positivos del ECG hasta del 92,5%). En los 2 deportistas restantes, se alcanzó una sospecha diagnóstica de miocardiopatía hipertrófica. En el primer caso, por hipertrofia septal con grosor medioapical máximo de 15 mm en presencia de onda T negativa en ECG en la cara inferior y V5-V6. En el segundo caso, por ondas T negativas con depresión del segmento ST en III, de V4 a V6 y patrón de hipertrabeculación lateral de aspecto esponjiforme en el POCUS, y resonancia cardiaca con patrón de miocardiopatía hipertrófica no obstructiva.

En el caso de los otros hallazgos patológicos descritos (QT largo, extrasistolia ventricular y síndrome de preexcitación), el POCUS no permitió modificar el sentido de la evaluación electrocardiográfica, y por ello se difirió la aptitud debido a la necesidad de otras pruebas diagnósticas.

Así pues, el POCUS es un instrumento especialmente útil en el caso de alteraciones de la repolarización en el ECG, presentes en el 3% de la muestra y acorde con estudios previos<sup>5</sup>. Además, y aunque