

El síndrome de tortuosidad arterial y su relevancia en cirugía pediátrica. A propósito de un caso

M. Pérez Gaspar, B. Núñez García, N. Álvarez García, C. Esteva Miró, B. San Vicente Vela, S. Santiago Martínez, J.E. Betancourth Alvarenga, J. Jiménez Gómez, P. Jiménez Arribas

Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Parc Taulí. Sabadell (Barcelona).

RESUMEN

Introducción. El síndrome de tortuosidad arterial (STA) es un trastorno autosómico recesivo del tejido conectivo muy infrecuente, caracterizado por tortuosidad y elongación de arterias de medio y gran calibre y múltiples trastornos derivados de la afectación generalizada del tejido conectivo.

Caso clínico. Neonato diagnosticado de STA, con múltiples malformaciones vasculares, hernia de hiato y hernia inguinal bilateral.

Intervenido a los tres meses, practicándose cierre de hernia de hiato y herniorrafia inguinal bilateral. Estas últimas requirieron hasta cuatro intervenciones por recidiva.

Durante el seguimiento presentó hernia diafragmática retrocardiaca, siendo intervenida, con posterior ventriculación.

A los ocho años ingresó por shock séptico secundario a oclusión intestinal. Se intervino urgente objetivando herniación gástrica en cavidad pleural derecha con perforación en fundus. El paciente falleció en la UCI tras 24 horas.

Comentarios. El cirujano pediátrico debe conocer el STA debido a la múltiple patología quirúrgica que puede presentar, difícil manejo, riesgo de recidiva y complicaciones.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de tortuosidad arterial; GLUT10; SLC2A10; Aneurisma; Pediatría.

ARTERIAL TORTUOSITY SYNDROME: RELEVANCE IN PEDIATRIC SURGERY. A CASE REPORT

ABSTRACT

Introduction. Arterial tortuosity syndrome (ATS) is an extremely rare autosomal recessive disorder of the connective tissue. It is characterized by tortuosity and elongation of medium and large arteries, with multiple disorders associated with the widespread involvement of the connective tissue.

Clinical case. Newborn diagnosed with ATS, with multiple vascular malformations, hiatal hernia, and bilateral inguinal hernia.

Correspondencia: Dra. Mireia Pérez Gaspar.
E-mail adress: mperezg@tauli.cat

El presente trabajo fue presentado como póster en el "19th European Paediatric Surgeons Association (EUPSA) Congress" (París, 20-23 junio 2018).

Recibido: Junio 2020

Aceptado: Octubre 2020

He underwent surgery at three months of age. The hiatal hernia was closed, and bilateral inguinal hernia repair was performed. The inguinal hernias required up to 4 surgeries as a result of recurrences.

During follow-up, the patient had retrocardiac diaphragmatic hernia. It was operated on, with subsequent incisional hernia.

8 years later, he was admitted as a result of septic shock secondary to intestinal occlusion. Emergency surgery was scheduled, demonstrating gastric herniation in the right pleural cavity, with perforation of the fundus. The patient died at the ICU 24 hours later.

Discussion. The pediatric surgeon should be familiar with ATS, since it may cause multiple surgical pathologies, it is difficult to manage, and it is associated with a high risk of recurrence and complications.

KEY WORDS: Arterial tortuosity syndrome; GLUT10; SLC2A10; Aneurism; Pediatrics.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de tortuosidad arterial (STA) es un trastorno del tejido conectivo muy infrecuente, causado por mutaciones de pérdida de función en el gen *SLC2A10*, que codifica el transportador de glucosa GLUT10⁽¹⁻⁷⁾. La prevalencia estimada es inferior a 1/1.000.000, con aproximadamente 100 casos descritos en la literatura, y afectación por igual en ambos sexos⁽⁸⁾.

El inicio de las manifestaciones clínicas ocurre habitualmente en la infancia, caracterizándose por una tortuosidad severa y elongación anormal de las arterias de medio y gran calibre, junto con una predisposición para la formación de aneurismas, disección arterial y estenosis que puede afectar a la aorta y a las arterias pulmonares⁽³⁾. Los pacientes suelen asociar alteraciones craneofaciales, tales como cara alargada, paladar alto, hacinamiento dental, nariz convexa, micrognatia, fisuras palpebrales descendentes y orejas grandes^(6,8). La piel habitualmente es hiperextensible, suave o con rasgos característicos de cutis laxa⁽⁹⁾. En algunos casos la cicatrización puede retrasarse y provocar cicatrices atróficas, especialmente después de cualquier cirugía⁽¹⁰⁾. Además pueden asociar otras manifestaciones de un trastorno generalizado del tejido conectivo, incluyendo hernias de la pared abdominal, hernias

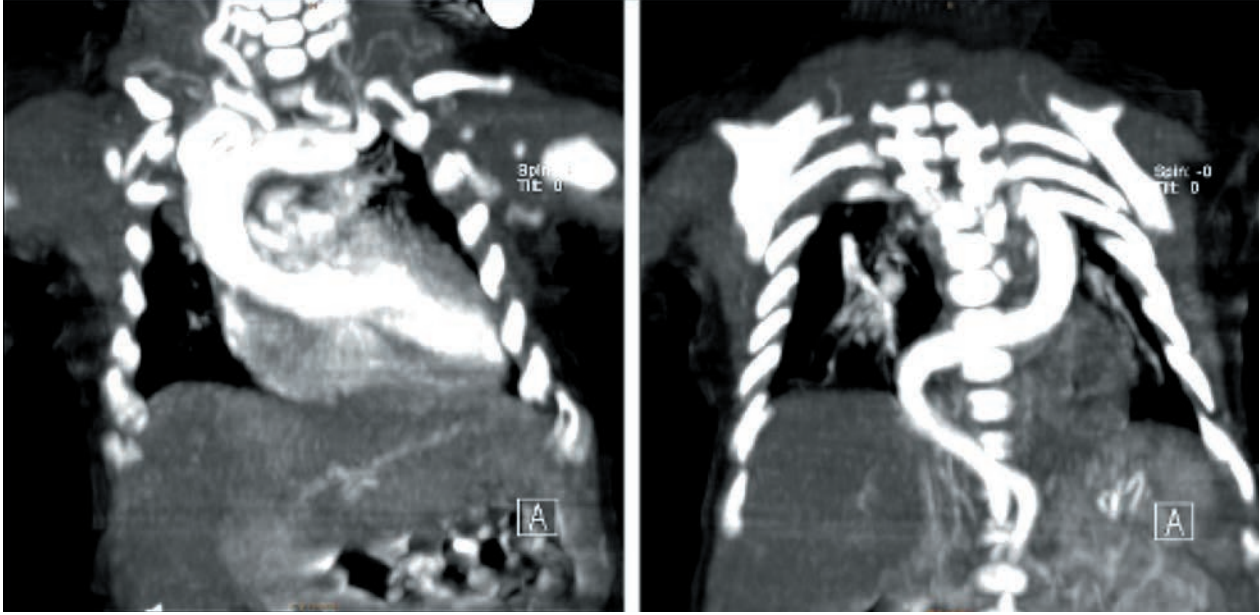


Figura 1. TC torácico cortes coronales, 13 días de vida. Aorta con trayecto redundante.

inguinales, hernia de hiato, hernia diafragmática, alteraciones esqueléticas y/u oculares^(6,9).

El objetivo de este trabajo es presentar el caso de un recién nacido, con diagnóstico confirmado genéticamente de STA.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón, sin antecedentes familiares de interés, gestación controlada sin complicaciones y parto mediante cesárea urgente a las 40 semanas de gestación por pérdida del bienestar fetal. Al nacimiento presentó síndrome de aspiración meconial con insuficiencia respiratoria, requiriendo intubación orotraqueal durante las primeras horas. Durante su ingreso en la UCI neonatal se detectó un gradiente de tensión arterial mayor en los miembros superiores respecto a los inferiores, sin coartación aórtica, y hernia inguinal bilateral.

Se le practicó ecocardiograma y posterior TC toracoabdominal, siendo diagnosticado de cardiomegalia moderada, con severas anomalías en los vasos torácicos y abdominales. Aorta con trayecto muy redundante (Figs. 1 y 2) y vasos supraaórticos con origen, diámetro y trayecto anómalos, así como hipoplasia severa de las arterias pulmonares con moderada hipoplasia pulmonar y hernia de hiato gigante que provocaba regurgitaciones frecuentes.

Ante la sospecha de STA se realizó estudio genético, que evidenció dos mutaciones en heterocigosis en el gen *SLC2A10*, confirmando el diagnóstico.

A los tres meses de vida fue intervenido de la hernia de hiato, mediante toracotomía derecha por preferencia del cirujano, herniorrafia de la misma y practicándose técnica antirreflujo de Belsey-Mark IV.



Figura 2. Reconstrucción TC torácico, 13 días de vida. Aorta y vasos supraaórticos anómalos.

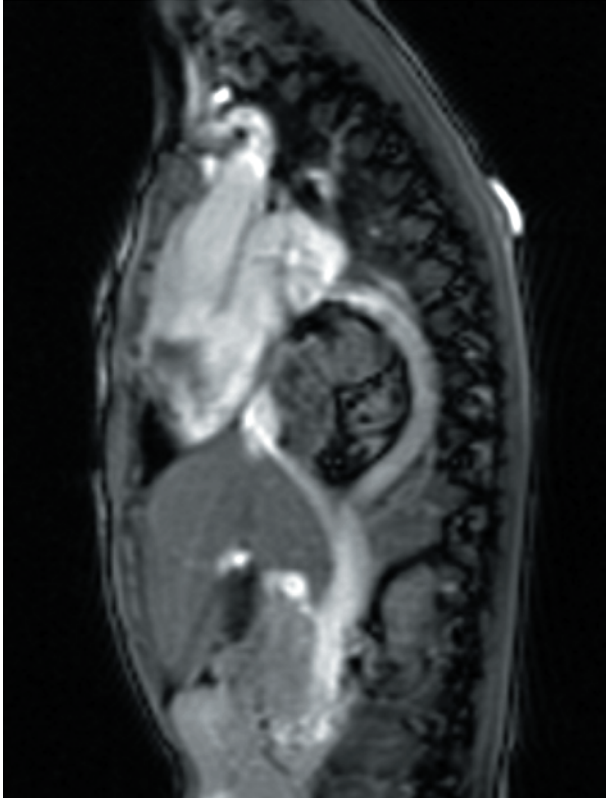


Figura 3. Hernia diafragmática retrocardiaca. TC toracoabdominal corte sagital, dos años y nueve meses.

Las hernias inguinales eran de tipo indirecto y requirieron hasta cuatro intervenciones durante sus primeros años de vida por múltiples recidivas, siendo necesaria la colocación de una malla de polipropileno en la última ocasión.

Durante el seguimiento ambulatorio y en un TC toracoabdominal de control, a los dos años y nueve meses, se detectó la aparición de una pequeña hernia diafragmática retrocardiaca (Fig. 3). Debido a su progresión evolutiva, esta fue intervenida a los siete años de edad, mediante retoracotomía derecha con sutura del defecto y colocación de parche de Goretex.

Presentó buena evolución posterior; sin embargo, en el TC de control a los 11 meses de la intervención se objetivó recidiva parcial de la hernia diafragmática a nivel derecho.

Dada la estabilidad clínica y ausencia de síntomas se programó intervención quirúrgica preferente. No obstante, a las pocas semanas ingresó con cuadro clínico de *shock* séptico y oclusión intestinal de 24 horas de evolución.

A su llegada a urgencias se encontraba obnubilado, con palidez mucocutánea, inestabilidad hemodinámica y dolor abdominal generalizado, con signos de peritonismo.

Análíticamente destacaba leucopenia ($2,4 \times 10^9/L$) y elevación de la PCR (19,3 mg/dl).

Se iniciaron maniobras de resucitación y se realizó TC toracoabdominal urgente. Este reveló hernia diafragmática derecha grande con asas de intestino delgado, colon y estómago, junto con aire libre en cavidad torácica derecha y abdominal, líquido libre pleural e intraabdominal y material fecaloideo intraabdominal (Fig. 4).

Se intervino con carácter emergente, mediante laparotomía supraumbilical, presentando abundante contenido gástrico libre y cámara gástrica herniada en la cavidad torácica. Se redujo el estómago, objetivando una perforación de 3,5 cm en la curvatura mayor y un fundus gástrico isquémico, realizándose gastrectomía parcial. Asimismo, presentaba hipoperfusión de prácticamente todo el intestino delgado y necrosis parcial de epiploon mayor.

Durante el postoperatorio inmediato ingresó en la UCI pediátrica, siendo exitus por septicemia en las horas siguientes.

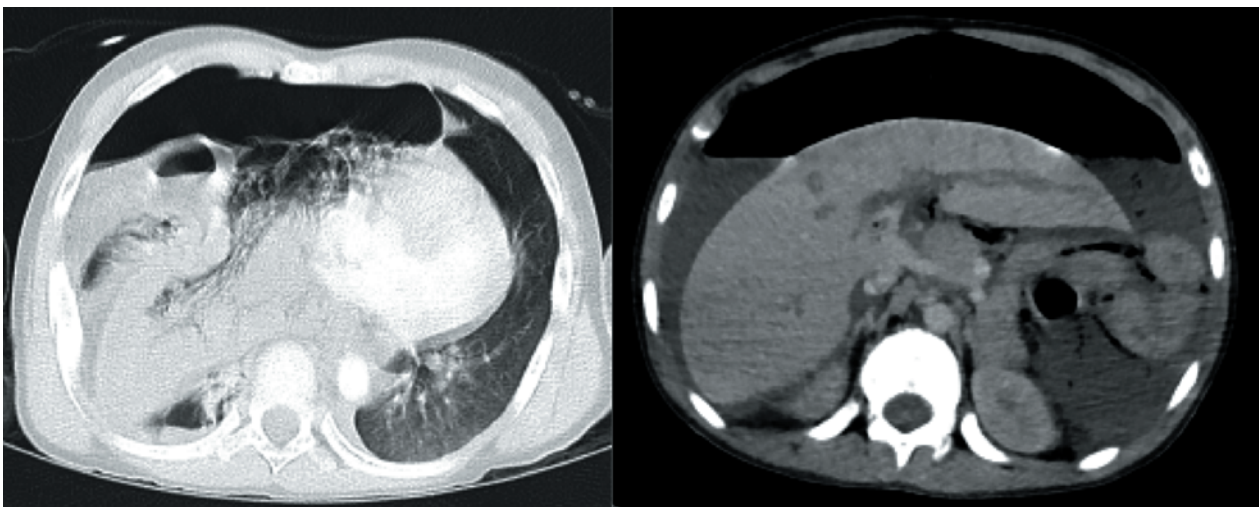


Figura 4. TC toracoabdominal, ocho años.

El estudio histopatológico y autopsia confirmaron STA, con un cayado aórtico, troncos supraaórticos, aorta abdominal y vasos del polígono de Willis de trayecto tortuoso. Otros hallazgos anatómicos de interés objetivados fueron: dilatación de la vena cava superior y sinus venoso; hipertrofia del ventrículo izquierdo y dilatación del infundíbulo de la arteria pulmonar; foramen oval permeable; arterias renales dobles y hernia diafragmática de trayecto inferior izquierdo hacia la cavidad pleural derecha de 3 x 2 cm.

El estudio histológico evidenció disrupción de las fibras elásticas, fibras de diferente calibre desorganizadas y presencia de material mixoide y depósitos de colágeno entre las fibras elásticas en los vasos de mayor calibre.

COMENTARIOS

El STA es una entidad muy infrecuente, cuyas manifestaciones clínicas dependen de las arterias afectadas y los trastornos derivados de la afectación del tejido conectivo.

Su transmisión es autosómica recesiva y está causado por mutaciones en el gen *SLC2A10* (20q13.12), que codifica el transportador de glucosa GLUT10⁽¹⁻⁷⁾. Hasta el momento, se han descrito 23 mutaciones en *SLC2A10* en 102 familias⁽⁷⁾.

El diagnóstico prenatal puede establecerse mediante ecografía al evidenciar retraso del crecimiento intrauterino, oligohidramnios y, fundamentalmente, por la objetivación de una tortuosidad aórtica⁽⁷⁾, siendo diagnóstico definitivo el estudio genético en amniocitos o en células de las vellosidades coriónicas.

El diagnóstico o estudio postnatal requiere de una evaluación exhaustiva mediante examen clínico completo, ecocardiografía, angio-RM y/o angio-TC, siendo recomendable el examen oftalmológico con queratometría y ecografía renal en todos los pacientes diagnosticados de STA⁽⁷⁾.

La histopatología de las paredes de los vasos afectados revela desorganización y fragmentación de la lámina elástica interna y las láminas elásticas de la túnica media de las arterias de gran calibre^(4,7,8), tal y como se evidenció en el presente caso.

El diagnóstico diferencial debe incluir cutis laxa tipo 1a, 1b y 1c, el síndrome de Loey-Dietz, el síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular, el síndrome de Marfan y el síndrome del asta occipital (cutis laxa relacionada con *ATP7A*)⁽⁸⁾.

Los pacientes presentan un riesgo aumentado a cualquier edad de formación y disección de aneurismas, tanto en la raíz aórtica como en todo el árbol arterial⁽⁹⁻¹³⁾, siendo el sistema cardiovascular la principal causa de morbimortalidad. Por ello, se recomienda un seguimiento regular mediante ECG, RMN y/o TC, y pueden beneficiarse de intervenciones quirúrgicas de reemplazo de la raíz aórtica (en caso de aneurisma) y de reconstrucción de la arteria pulmonar.

Asimismo, presentan riesgo aumentado a cualquier edad de eventos isquémicos cerebrovasculares y de órganos abdominales⁽⁸⁾.

Los embarazos en el STA requieren una monitorización intensiva tanto de la madre como del feto, un parto por cesá-

rea y una atención postparto multidisciplinar. Los principales riesgos maternos son la dilatación y disección de la raíz aórtica, por lo que se recomienda mayor vigilancia durante el embarazo y después del parto, debido al mayor riesgo de dilatación progresiva de la raíz aórtica y de los aneurismas previos⁽⁸⁾.

Inicialmente se estimó una mortalidad del 40% antes de los cuatro años de edad⁽¹²⁾; sin embargo, estudios posteriores con series de pacientes confirmados molecularmente indican un espectro de la enfermedad más leve⁽⁹⁾. Aun así, el pronóstico puede ser grave, siendo las causas principales de muerte: insuficiencia respiratoria, hipertrofia ventricular que lleva a insuficiencia cardíaca generalizada, miocarditis y eventos isquémicos.

Informamos un único caso, que no puede ser extrapolable a todas las presentaciones clínicas que puede tener la patología. Sin embargo, consideramos que la evolución tórpida del paciente deja patente la alta complejidad de la enfermedad y la necesidad de plantear un abordaje multidisciplinar.

Las recidivas experimentadas en las hernias inguinales alientan a plantear un tratamiento quirúrgico más radical desde el inicio, con ayuda de material protésico que compense el propio defecto del tejido conectivo.

El cirujano pediátrico debe conocer el STA debido a la múltiple patología potencialmente quirúrgica que puede presentar, así como su difícil manejo, riesgo de recidiva y de complicaciones.

Creemos que el seguimiento estrecho y el abordaje quirúrgico radical pueden prevenir el riesgo de complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zoma JM, Aggarwal S, Kobayashi D. Arterial Tortuosity Syndrome in a Term Neonate. *Ann Thorac Surg.* 2019; 108: e281.
2. Moon I, Jin KN, Kim H-L, Suh HJ, Lim W-H, Seo J-B, et al. Association of arterial stiffness with aortic calcification and tortuosity. *Medicine.* 2019; 98: e16802.
3. Gamberucci A, Marcolongo P, Németh CE, Zoppi N, Szarka A, Chiarelli N, et al. GLUT10-Lacking in Arterial Tortuosity Syndrome-Is Localized to the Endoplasmic Reticulum of Human Fibroblasts. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(8): 1820.
4. Boel A, Veszelyi K, Németh CE, Beyens A, Willaert A, Coucke P, et al. Arterial Tortuosity Syndrome: An Ascorbate Compartmentalization Disorder? *Antioxid Redox Signal.* 2021; 34(11): 875-89.
5. Albuissou J, Mocerri P, Flori E, Belli E, Gronier C, Jeunemaitre X. Clinical utility gene card for: Arterial tortuosity syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23(10): 1432.
6. Dodge-Khatami J, Simpson SA, Dodge-Khatami A. A Severe Form of Arterial Tortuosity Syndrome Presenting With Significant Airway Obstruction in an Infant. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2020; 11: 238-40.
7. Beyens A, Albuissou J, Boel A, Al-Essa M, Al-Manea W, Bonnet D, et al. Arterial tortuosity syndrome: 40 new families and literature review. *Genet Med.* 2018; 20: 1236-45.

8. Callewaert B, De Paepe A, Coucke P. Arterial Tortuosity Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., eds. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2014.
9. Callewaert BL, Willaert A, Kerstjens-Frederikse WS, De Backer J, Devriendt K, Albrecht B, et al. Arterial tortuosity syndrome: clinical and molecular findings in 12 newly identified families. *Hum Mutat.* 2008; 29: 150-8.
10. Castori M, Ritelli M, Zoppi N, Molisso L, Chiarelli N, Zaccagna F, et al. Adult presentation of arterial tortuosity syndrome in a 51-year-old woman with a novel homozygous c.1411+1G>A mutation in the SLC2A10 gene. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A: 1164-9.
11. Pletcher BA, Fox JE, Boxer RA, Singh S, Blumenthal D, Cohen T, et al. Four sibs with arterial tortuosity: description and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1996; 66: 121-8.
12. Wessels MW, Catsman-Berrepoets CE, Mancini GMS, Breuning MH, Hoogeboom JJM, Stroink H, et al. Three new families with arterial tortuosity syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004; 131: 134-43.
13. Drera B, Barlati S, Colombi M. Ischemic stroke in an adolescent with arterial tortuosity syndrome. *Neurology.* 2007; 68(19): 1637.