



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA  
FACULTAD DE VETERINARIA



Facultad de Veterinaria

**DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO DE UN BOVINO HOLANDO COMPATIBLE  
CON SÍNDROME DE MARFAN**

“por”

**ANDINO ROSSI, María Verónica**  
**DI MATEO MACHADO, Andrea Lucía**

**TESIS DE GRADO** presentada como uno de  
los requisitos para obtener el título de Doctor  
en Ciencias Veterinarias

**Orientación:** Medicina Veterinaria

**MODALIDAD:** Estudio de Caso

**MONTEVIDEO**  
**URUGUAY**  
**2016**

## PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:

---

Dr. Carlos Soto

Segundo miembro (Tutor):

---

Dr. Luis Barros

Tercer miembro:

---

Dra. Adriana Medero

Cuarto miembro (Co-tutor):

---

Dr. Alejandro Benech

Quinto miembro (Co-tutor):

---

Dra. Silvia Llambí

Fecha:

---

Catorce de Noviembre de 2016

Autores:

---

María Verónica Andino Rossi

---

Andrea Lucía Di Mateo Machado

## **AGRADECIMIENTOS GENERALES**

Queremos agradecer brevemente:

- ❖ A nuestro tutor de tesis el Dr. Luis Barros y Co-tutores los doctores Silvia Llambí y Alejandro Benech no sólo por la guía que representaron en el armado, redacción y realización de este trabajo de tesis sino por todos los años de dedicación brindados a lo largo de esta carrera de grado.
- ❖ Al personal de Biblioteca y Hemeroteca de Facultad de Veterinaria por su disposición en todo momento a facilitarnos el material bibliográfico con el cual este trabajo pudo ser posible.
- ❖ Al DEV (Departamento de educación veterinaria) y en particular al Docente de Inglés Técnico D. Detomasi quien amablemente revisó el *Summary* de la presente tesis previo a su corrección oficial.
- ❖ A todos los docentes que participaron activamente en esta tesis por ser el síndrome de Marfan una enfermedad compleja y multidisciplinaria la cual demandó la colaboración de los mismos para realización de los diferentes estudios que se le practicaron a la paciente. De esta manera agradecemos al Dr. Oscar Correa y docentes del Dpto. de Parasitología veterinaria (estudios coproparasitarios), al Dr. Alejandro Benech (estudios electrocardiográficos y cardiología clínica), a los doctores Silvia Llambí y Rody Artigas (Dpto. de Genética y Mejora Animal, extracción y secuenciación génica), a la Dra. Elena Cardozo y Dr. Orestes Leites (Oftalmología Veterinaria), al grupo docente del Dpto. de Clínica de Rumiantes y Suinos II y del Dpto. de Imagenología y Laboratorio de Análisis clínicos. Destacamos y hacemos especial mención a la colaboración del Dr. Alejandro Echegaray especialista en Cardiología Pediátrica quien hizo posible la realización de la Ecocardiografía-Doppler color y nos introdujo al tema y al Dr. Gabriel Anesetti junto al personal docente del Dpto. de Histología y Embriología de Facultad de Medicina quienes nos recibieron amablemente e hicieron posible la realización de los estudios histopatológicos.
- ❖ Al propietario de la paciente el Ing. Agr. Rodrigo Cristino y a la Dra. Tais Konrath veterinaria a cargo del establecimiento quien nos confió el caso y nos facilitó el seguimiento del mismo luego de su egreso de Facultad.

## **AGRADECIMIENTOS PERSONALES**

### **Andrea Di Mateo:**

Quisiera agradecer en primer lugar a mi papá Julio...persona inigualable, mi guía en todo momento y quien me dio fuerzas para seguir adelante pese a todas las dificultades vividas... Gracias por nunca perder la fe en mí.

En segundo lugar a mi compañero de vida Gervasio...hace siete años que estamos juntos y compartimos gran parte de este largo camino recorrido lleno de nervios, risas y lágrimas... Gracias por ser parte de este sueño cumplido.

En tercer lugar agradezco a mis primeros "pacientes"...Reina, Sol, Albina, Mia, Iron y Simón. Me brindaron amor y muchas horas de compañía en las largas noches de estudio...Gracias por enseñarme a ser una mejor veterinaria.

En cuarto lugar a mi compañera de tesis Verónica Andino a quien conocí en mi primer examen de pequeños animales compartiendo las mismas dudas, los mismos

nervios...Gracias por aceptar ser mi compañera en este trabajo y recorrer juntas esta última etapa de la carrera.

En quinto lugar a los Doctores Natalia Bartesaghi y Gabriel Cedrés a quienes les debo mi formación como profesional....Gracias por la confianza que depositaron en mí y por compartir sus experiencias y conocimientos conmigo.

Por último lugar pero no menos importante, quiero agradecer a dos personas que ya no están conmigo físicamente pero que me acompañaron siempre y me demostraron que todo esfuerzo tiene su recompensa...mi abuela Veneranda y mi suegra Susana...mis mamas del alma...Gracias por el cariño y apoyo incondicional que me brindaron cada día.

### **Verónica Andino:**

Agradezco a mis padres Edgardo y Cristina, a mi hermana Mariana, por su apoyo y por creer en mí siempre.

A Horacio Díaz mi compañero incondicional en la vida.

Agradezco a mis compañeros y amigos con los que curse, principalmente a Andrea Di Mateo con la que realice esta tesis.

Por último quiero dedicar este trabajo a mis abuelos Julia y Luis.

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Página</b>
<b>PAGINA DE APROBACIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>3</b>
<b>LISTA DE TABLAS Y FIGURAS</b> .....	<b>7</b>
<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>10</b>
<b>2. SUMMARY</b> .....	<b>11</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>12</b>
<b>4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>14</b>
<b>1.1.. EL TEJIDO CONJUNTIVO</b> .....	<b>14</b>
4.1.1 Fibras colágenas .....	16
4.1.2 Fibras reticulares .....	18
4.1.3 Fibras elásticas .....	18
<b>4.2. TEJIDO CONJUNTIVO ESPECIALIZADO: El sistema Cardiovascular.....</b>	<b>20</b>
4.2.1. Generalidades .....	20
4.2.2. Conformación externa del corazón .....	21
4.2.3. Conformación interna del corazón .....	23
4.2.4. Válvulas Cardiacas .....	25
<b>4.3. AORTA NORMAL: anatomía e histología arterial</b> .....	<b>26</b>
<b>4.4. ENFERMEDADES DE LA AORTA</b> .....	<b>28</b>
4.4.1. Aneurisma de aorta torácica .....	31
4.4.2. Aneurisma de aorta abdominal .....	32
4.4.3. Síndromes aórticos agudos .....	33
4.4.4. Variantes de la disección aórtica .....	35
<b>4.5. INSUFICIENCIA VALVULAR AÓRTICA</b> .....	<b>36</b>
<b>4.6. CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS MÁS COMUNES EN EL GANADO BOVINO</b> .....	<b>40</b>
4.6.1. Defectos del tabique interventricular .....	41
4.6.2. Tetralogía de Fallot .....	43
4.6.3. Persistencia del Foramen oval .....	44
4.6.4. Conducto arterioso persistente .....	45
<b>4.7. TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL TEJIDO CONJUNTIVO</b> .....	<b>47</b>

4.7.1. Osteogénesis Imperfecta .....	47
4.7.2. Síndrome de Ehlers-Danlos .....	48
<b>4.8. SÍNDROME DE MARFAN .....</b>	<b>51</b>
4.8.1. La Fibrilina 1 .....	51
4.8.2. Genética del Síndrome de Marfan .....	52
4.8.3. Mutaciones del gen FBN1 en el Síndrome de Marfan .....	53
4.8.4. Correlaciones genotipo-fenotipo .....	55
4.8.5. Fisiopatología del Síndrome de Marfan .....	56
4.8.6. Manifestaciones clínicas del Síndrome de Marfan clásico .....	58
4.8.7. Diagnóstico de Síndrome de Marfan .....	61
4.8.8. Manejo médico y quirúrgico del Síndrome de Marfan .....	64
<b>5. HIPÓTESIS .....</b>	<b>67</b>
<b>6. OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>67</b>
<b>7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>67</b>
<b>8. DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO .....</b>	<b>68</b>
8.1. Diagnóstico clínico y paraclínico .....	68
8.2. Exámenes Paraclínicos .....	70
<b>9. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO .....</b>	<b>74</b>
9.1. Diagnóstico y evaluación clínica del globo ocular y sus anexos .....	74
9.2. Detección de mutaciones específicas en el ADN de la paciente .....	76
9.3. Detección de anomalías anatómicas-histológicas .....	79
<b>10. DISCUSIÓN DEL CASO .....</b>	<b>82</b>
<b>11. CONCLUSIONES .....</b>	<b>92</b>
<b>12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>93</b>

## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

	<b>Página</b>
1. <b>Figura 1.</b> Corte longitudinal de tendón humano teñido con H-E. ....	14
2. <b>Figura 2.</b> Principales componentes de la matriz extracelular (MEC). ....	15
3. <b>Figura 3.</b> Corte transversal de aorta humana teñida con Resorcina-Fucsina de Weigert para demostrar el material elástico presente en su capa media. ....	19
4. <b>Figura 4.</b> Vistas izquierda (A). y derecha (B). del tórax bovino. ....	21
5. <b>Figura 5.</b> Cara Auricular o Izquierda (A). y Cara Atrial o Derecha (B). del corazón bovino. ....	23
6. <b>Figura 6.</b> Corte longitudinal de corazón humano. ....	24
7. <b>Figura 7.</b> Estructura macroscópica de una válvula tipo atrioventricular como la válvula mitral (A). y de una tipo semilunar como la válvula aórtica (B). ....	26
8. <b>Figura 8.</b> Corte transversal a nivel de la base del corazón a la altura de ambos atrios. ....	26
9. <b>Figura 9.</b> Representación esquemática de la arteria aorta y sus segmentos principales. ....	27
10. <b>Figura 10.</b> Diagrama y microfotografía de una arteria elástica. ....	28
11. <b>Figura 11.</b> Tipos de aneurismas arteriales y disección. ....	29
12. <b>Figura 12.</b> Clasificación de las disecciones. ....	34
13. <b>Figura 13.</b> Síndromes aórticos agudos. ....	36
14. <b>Figura 14.</b> Diagrama de las causas principales que llevan a la Insuficiencia aórtica pura. ....	37
15. <b>Figura 15.</b> Representación gráfica de las patologías cardíacas congénitas más comunes y sus repercusiones a nivel de la circulación normal. ....	41
16. <b>Figura 16.</b> Embriogenia de una comunicación interauricular de tipo ostium secundum. ....	45
17. <b>Figura 17.</b> Caso típico de Osteogénesis Imperfecta en bovino. ....	48
18. <b>Figura 18.</b> Piel hiperextensible de la pared torácica izquierda de un ternero afectado con una de las variantes del síndrome de Ehlers Danlos. ....	50
19. <b>Figura 19.</b> Dominio estructural de la fibrilina 1. ....	53
20. <b>Figura 20.</b> a. Mutaciones de la Fibrilina 1 descritas en la especie bovina. b. Ilustración de uno de los motivos cb EGF like mostrando la distribución de la mutación descrita a nivel del exón 29. ....	55
21. <b>Figura 21.</b> Cortes histológicos de capa media de aorta teñidos con Verhoeff-Van Gieson (VVG). provenientes de dos terneras Holando de 12 meses de edad. ....	57
22. <b>Figura 22.</b> Defectos esqueléticos, oculares y cardiovasculares presentes en el Síndrome de Marfan Bovino. ....	60
23. <b>Figura 23.</b> Manejo quirúrgico de la dilatación aórtica. ....	66
24. <b>Figura 24.</b> Rodeo Lechero de dónde provenía la paciente (Villa Rodríguez, San José). ....	68
25. <b>Figura 25.</b> a. "Jackita" paciente al ingreso en Facultad b. Una de sus hermanas maternas (Flecha). ....	69
26. <b>Figura 26.</b> Signos destacados en el Examen clínico. ....	70
27. <b>Figura 27.</b> Informe de Coproparasitario. ....	71
28. <b>Figura 28.</b> Hemograma y recuento leucocitario (WBC). realizados en el laboratorio del Hospital de Facultad de Veterinaria. ....	71
29. <b>Figura 29.</b> Registro electrocardiográfico. ....	72

30. <b>Figura 30.</b> a. Perfil de tórax normal b. Esquema de las estructuras anatómicas que debemos apreciar en la radiografía normal de tórax .....	72
31. <b>Figura 31.</b> Radiografía de tórax (incidencia de perfil). de la paciente. ....	73
32. <b>Figura 32.</b> Ecocardiograma con Doppler color que evidencia insuficiencia de válvula aórtica, dilatación de aorta ascendente y disección de carótida externa derecha...73	73
33. <b>Figura 33.</b> Inspección a distancia del globo ocular y anexos. ....	75
34. <b>Figura 34.</b> A. Oftalmoscopia directa realizada a la paciente b. Fondo ocular normal .....	76
35. <b>Figura 35.</b> Representación esquemática del procedimiento para la extracción de ADN genómico a partir de sangre entera. ....	77
36. <b>Figura 36.</b> Equipo Nanodrop ND-1000 Spectrophotometer, BCM donde se realizó el análisis de pureza y cuantificación de la muestra de ADN extraído. ....	78
37. <b>Figura 37.</b> A. Corrida electroforética del ADN cuantificado en geles de Agarosa. B. Visualización en espectrofotómetro de la muestra de ADN corrida por electroforesis y teñida previamente con el agente intercalante Good view TM. ....	79
38. <b>Figura 38.</b> Cortes anatómicos que se realizaron a nivel del corazón de nuestra paciente post- faena para estudiar macroscópicamente sus distintos componentes. ....	81
39. <b>Figura 39.</b> Vistas de cara izquierda o auricular (a). y cara derecha o atrial (b). de corazón bovino normal. En c y d se observan las mismas vistas respectivamente, pero del corazón de la paciente para comparar sus diferentes estructuras anatómicas. ....	83
40. <b>Figura 40.</b> A. Aneurisma de aorta b. Aorta normal y su relación con los grandes vasos de un corazón normal. ....	83
41. <b>Figura 41.</b> Desfragmentación de la pared aórtica. ....	84
42. <b>Figura 42.</b> Corte transversal de ventrículo izquierdo. ....	84
43. <b>Figura 43.</b> a. Válvula aórtica normal b. Válvula aórtica insuficiente. ....	85
44. <b>Figura 44.</b> Corte longitudinal a nivel de la raíz aórtica normal (a). y patológica (b). ....	85
45. <b>Figura 45.</b> Visualización de la válvula mitral del animal control normal (a). y de la paciente (b). ....	85
46. <b>Figura 46.</b> Microfotografía de pared aórtica normal (a), (Ross y Pawlina, 2012) y de la ternera en estudio (b). ....	87
47. <b>Figura 47.</b> Microfotografía de túnica media aórtica teñida con Orceína de un paciente diagnosticado con Síndrome de Marfan (a), (Pampin y García, 2005) y de la ternera en estudio (b). ....	87
48. <b>Figura 48.</b> Microfotografías de cortes transversales (a y b). y longitudinales (c y d). de túnica media de aorta normal y del animal en estudio teñidos con orceína para la observación del sistema fibrilar elástico. ....	88
49. <b>Figura 49.</b> Microfotografía de la pared ventricular izquierda de la paciente teñida con Fucsina-Resorcina de Weigert. ....	88
50. <b>Figura 50.</b> Microfotografía de la región epitendinosa de tendón flexor digital superficial de la paciente en estudio. ....	89
51. <b>Figura 51.</b> Cromatograma de secuencia FORWARD del animal problema. ....	89
52. <b>Figura 52.</b> Cromatograma de secuencia REVERSE del animal problema .....	90
53. <b>Figura 53.</b> Fragmento amplificado al realizar el alineamiento con la secuencia de referencia del banco de genes (Gen Bank), identificada con secuencias de Bos Taurus y en particular con el gen FBN1. ....	90

54. <b>Figura 54.</b> Resultados del alineamiento de las secuencias de parte del exón-intron 29 del gen FBN1 realizadas con el programa informático de diseño público BIOEDIT .....	90
55. <b>Figura 55.</b> Cromatograma de la secuencia forward del animal problema comparada con la secuencia de referencia del Gen Bank. ....	91
56. <b>Tabla 1.</b> Nosología de Ghent. Criterios mayores (segunda columna), y menores (tercera columna), para el diagnóstico de Síndrome de Marfan. ....	62
57. <b>Tabla 2.</b> Diagnóstico Diferencial del Síndrome de Marfan. ....	63
58. <b>Tabla 3.</b> Caracterización histoquímica del sistema fibrilar elástico. ....	81

## 1. RESUMEN

El síndrome de Marfan Bovino (SMFB) es un trastorno hereditario autosómico dominante del tejido conjuntivo con muchas de las manifestaciones clínicas y patológicas del síndrome de Marfan Humano. Presenta una alta variabilidad fenotípica y genotípica. Está escasamente documentado en la especie bovina, existiendo hasta el momento según la *Online Mendelian Inheritance in Animals* (OMIA) únicamente dos casos clínicos reportados, el de Besser y col. (1990) y el de Hirano y col. (2011). No existe aún un diagnóstico objetivo y preciso del mismo por lo que su incidencia esta subestimada ya que se usan criterios clínicos muy variables de un paciente a otro y dentro de la misma descendencia. Los bovinos afectados muestran un defecto en el metabolismo de la proteína microfibrilar fibrilina-1, codificada por el gen FBN1, que conduce a la producción de fibras elásticas defectuosas con la consecuente alteración de las paredes arteriales y de otros tejidos en los cuales ellas predominan y desempeñan un rol fundamental: tendones, ligamentos, cristalino, cornea, alveolos, bronquiolos y piel. Los signos clínicos principales que se observan en los bovinos incluyen *ectopia lentis*, miopía, microesferofaquia y graves aneurismas disecantes de aorta ascendente que pueden llevar a la ruptura de la pared arterial o a la dilatación de la raíz aórtica comprometiendo el correcto cierre de las valvas sigmoideas aórticas con el consecuente reflujo sanguíneo y falla cardiaca izquierda. Es por lo tanto la patología aórtica la causa más frecuente de muerte aguda a los pocos meses o años de vida tanto en bovinos como en humanos debido al taponamiento cardiaco secundario a la ruptura arterial. La gravedad de los signos que se presentan es variable dependiendo qué región del gen FBN1 se vea afectada y qué tipo de mutación ocurra. Las anomalías músculo-esqueléticas son el principal signo del síndrome de Marfan humano e incluyen dolicoestenomelia, arnodactilia, hiperlaxitud articular y tendinosa, escoliosis y *pectus excavatum*. Dichas lesiones son bastante infrecuentes en los bovinos. El objetivo del presente trabajo fue describir el caso clínico de una ternera de raza Holando de dos años de edad que reunía la mayoría de las manifestaciones cardiovasculares descritas para el citado síndrome: insuficiencia aórtica severa sin alteración intrínseca del aparato valvular, aneurisma a nivel de la aorta ascendente y disección de la lámina media de carótida externa derecha. Para la confirmación del diagnóstico etiológico presuntivo planteado, se realizó la detección de mutaciones específicas en el gen FBN1 mediante la extracción y secuenciación de ADN genómico. A su vez, se llevó a cabo el análisis macroscópico de muestras de aorta ascendente, miocardio y tendones flexores digitales del animal en estudio obtenidas posterior a su faena. Las mismas fueron fijadas y teñidas con Orceína- Fucsina Resorcina de Weigert para la detección de anomalías en el sistema fibrilar elástico. Se corroboró macroscópicamente la presencia de insuficiencia cardiaca congestiva y se evidenció una gran dilatación a nivel de la raíz aórtica causante de la insuficiencia valvular evidenciada previamente mediante ecocardiografía. Se observó además una leve desorganización de las fibras elásticas de la capa media arterial aórtica no significativa pero que coincide con los hallazgos moleculares en los que se detectó una mutación a nivel de la región intrónica del fragmento secuenciado del gen FBN1 que pudo haber afectado el sitio correcto de *splicing* del ARN mensajero y dar lugar a la Fibrilopatía que originó tales lesiones. Como no se detectó la presencia ni de alteraciones a nivel esquelético ni ocular y se desconoce el historial génico familiar describimos este caso como una Enfermedad Similar al Síndrome de Marfan.

## 2. SUMMARY

Bovine Marfan Syndrome (BMFS) is an autosomal dominant hereditary disorder of the connective tissue with many of the clinical and pathologic manifestations of human Marfan syndrome. It has a high phenotypic and genotypic variability. It is barely documented in cattle, being reported according to the Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA) only two cases until today, Besser's et al. (1990) and Hirano's et al. (2011). However there is no an objective and precise diagnosis so its incidence is underestimated, since highly variable clinical criteria from one patient to another and within the same offspring are used. Affected cattle show a defect in the metabolism of a microfibrillar protein Fibrilin-1, encoded by FBN1 gene, which leads to a defective production of elastic fibers with the consequent alteration of arterial walls and other tissues in which they predominate and have a key role in: tendons, ligaments, ocular lens, cornea, alveoli, bronchioles and skin. Major clinical signs seen in cattle include ectopia lentis, myopia, microspherophakia and serious ascending aortic dissecting aneurysms that may lead to rupture of arterial wall or dilation of aortic root compromising the right closure of aortic sigmoid valves with consequent blood reflux and left heart failure. Aortic pathology is therefore the most frequent cause of acute death after a few months or years of life in both, cattle and humans due to cardiac tamponade secondary to arterial rupture. Severity of the signs is variable depending on which region of FBN1 gene is affected and what kind of mutation occurs. Musculoskeletal abnormalities are the main sign of Human's Marfan syndrome and include dolichostenomelia, arachnodactyly, joint and tendon hypermobility, scoliosis and thoracic deformations like *pectus excavatum*. Such lesions are quite rare in cattle. The aim of the present study is to describe the clinical case of a two-year-old Holstein-Friesian calf that had the biggest cardiovascular manifestations described for the syndrome: aortic insufficiency without intrinsic alteration of the valve apparatus, ascending aortic aneurysm and dissection of the right external carotid's middle layer. To confirm the presumptive etiologic diagnosis, detection of specific mutations in FBN1 gene was carried out by extraction and sequencing of genomic DNA. At the same time, a macroscopic analysis of different samples of the animal under study of ascending aorta, myocardium and digital flexor tendons obtained after its slaughter was also carried out. Samples were fixed and stained with Weigert's Orcein-Resorcin Fuchsin to detect abnormalities in elastic fibrillar system. Macroscopically, the presence of a cardiac congestive failure was confirmed, as well as a great dilation in the aortic root that caused valve insufficiency previously seen through echocardiography. It was also observed a mild and non-significant disorganization of elastic fibers which compose the middle aortic layer but that coincides with the molecular findings in which a mutation in the intronic region of the sequenced fragment of FBN1 was detected and it may have affected the correct splicing site of messenger RNA and lead to fibrillinopathy which originated such lesions. Since presence of abnormalities at skeletal or at ocular level was not detected, and the family genetic history is unknown, we describe this case as a Disease Similar to Marfan syndrome.

Revisión Lingüística

  
Prof. Adj. Carmen Silvia Gallo Muniz TT EPE MDL  
Encargada del Área de Inglés  
Facultad de Veterinaria  
Universidad de la República

### **3. INTRODUCCIÓN**

Mckusick et al. (1955), describieron a las enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo como un grupo de trastornos fenotípicamente heterogéneos que se transmitían mediante el proceso de la herencia, es decir de los progenitores a su descendencia. Su importancia radicaba en la alta mortalidad que estas representaban en la especie humana debido a las grandes repercusiones que suponían para el sistema cardiovascular entre otros.

En 1896, un pediatra Francés Antonin Bernard-Jean Marfan (1858-1942), ya había reportado el caso de una niña de cinco años de edad de nombre Gabrielle P., la cual presentaba algunos de los signos (extremidades largas y dedos desproporcionadamente largos); que en la actualidad definen al síndrome que lleva su nombre: Síndrome de Marfan, uno de los principales trastornos hereditarios multisistémicos del tejido conjuntivo.

Este trastorno involucra principalmente el sistema músculo-esquelético, ocular y cardiovascular y se debe mayormente a distintas mutaciones que se producen en el gen FBN1. El mismo codifica la proteína de matriz extracelular Fibrilina 1, fundamental para el correcto ensamblaje de la elastina, una de las principales proteínas constituyentes del tejido conjuntivo.

Su prevalencia se encuentra entre las más altas de los trastornos hereditarios alrededor de uno por cada 3000 a 5000 nacimientos (Longo et al., 2012).

La gravedad de esta enfermedad se asocia en el 90% de los casos con la alta incidencia de presentación que tiene de aneurismas progresivos de la raíz aórtica y aorta ascendente causantes de disección y rotura aórtica, falla cardíaca congestiva e insuficiencia aórtica por incompetencia valvular. Siendo entonces los signos cardiovasculares los más severos y los que llevan a una disminución en la esperanza de vida de los pacientes, así como también a la muerte prematura luego del nacimiento en los casos más severos (Murdoch et al., 1972).

Uno de los factores más importantes para reducir la mortalidad de este trastorno se asocia con la capacidad de realizar un diagnóstico rápido y preciso.

Esto supone todo un desafío cuando se trata de este síndrome ya que en primer lugar no existe un test molecular único que pueda ser utilizado de forma independiente de los hallazgos clínicos para establecer o excluir definitivamente el diagnóstico.

En segundo lugar muchas de las manifestaciones clínicas del síndrome no sólo son comunes en la población general (escoliosis, delgadez, alta estatura, miopía, insuficiencias valvulares, etc.), sino que pueden presentarse en otras enfermedades que pueden tener o no la misma causa genética.

En tercer lugar la variación fenotípica presente es tan amplia que se presentan variaciones sintomatológicas tanto entre individuos de una misma familia como de una familia a otra.

Por último el 25 % de los casos que aparecen son esporádicos, no presentan ningún familiar afectado y se deben a la aparición de mutaciones nuevas las cuales se desconocen (Robinson et al., 2002).

A pesar del progreso reciente en identificar la etiología de este síndrome la carencia de un modelo animal estrechamente relacionado obstaculizaba las investigaciones sobre la patogenia molecular, diagnóstico y aproximaciones terapéuticas al mismo.

La deficiencia de cobre en dietas en pollitos publicada por Simpson et al. (1980) y en Suinos reportada por Shields et al. (1962) si bien producían disección y aneurismas de aorta en los animales no reproducían las lesiones sistémicas que se veían en los humanos y por lo tanto eran limitados en determinar la patogenia de las lesiones en la enfermedad genética.

En 1990, Besser y colaboradores presentaron el caso de siete terneros de la raza Limousine hijos de un toro fenotípicamente normal que compartían la mayoría de las manifestaciones clínicas y patológicas del síndrome de Marfan humano y le llamaron a la enfermedad Síndrome de Marfan Bovino (BMFS). Describieron principalmente las lesiones cardiovasculares encontradas en estos terneros así como también las lesiones histopatológicas que las causaban. Sugirieron que este síndrome al igual que en los humanos podría estar dado por una misma mutación en el gen FBN1 que codifica para la fibrilina 1 y que por lo tanto la especie bovina representaba un modelo natural valioso para continuar con las investigaciones del citado síndrome.

Posteriormente se crearon tres modelos artificiales usando ratones mutados genéticamente. Si bien contribuyeron significativamente al entendimiento de la patogenia molecular del síndrome de Marfan y el rol de la Fibrilina-1 en la matriz extracelular ninguno de ellos representó un modelo perfecto de la enfermedad humana. Los dos primeros modelos  $mg\Delta$  y  $mgR$  creados por Pereira et al. (1997 y 1999), confiaron en la homocigosidad para demostrar el fenotipo más frecuente que se presentaba en pacientes con la enfermedad (aneurisma y disección aórtica). Sin embargo, estos cambios genéticos no representaban las mutaciones heterocigotas que daban lugar a la mayoría de las formas del síndrome de Marfan humano (Collod-Bérout et al., 2003).

Judge et al. (2004) generaron ratones heterocigotas con una mutación en el exón 25 del gen FBN1. A pesar de que los ratones presentaron características fenotípicas clásicas del síndrome, no morían prematuramente como sucede en la especie humana y por lo tanto se descartaron como modelos representativos del síndrome.

Singleton et al. (2005) continuando con los estudios en la especie bovina iniciados por Besser et al. (1990) ya que si bien sugirieron las bases genéticas de la enfermedad en esta especie aun no existía evidencia científica que lo comprobara, reportaron la mutación que da lugar al BMFS. De esta manera se comprobó que la mutación bovina en el gen FBN1 era como cualquiera de las reportadas en medicina humana y se validó el uso de los bovinos como razonables modelos experimentales de esta enfermedad.

Esta introducción se relaciona con el estudio de un caso clínico de un bovino que presentaba signos compatibles con la enfermedad señalada, el cual dio lugar a esta tesis y que será descrito a continuación.

## 4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

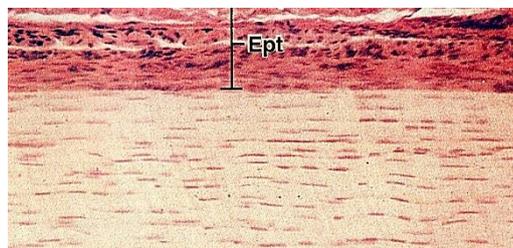
### 4.1. EL TEJIDO CONJUNTIVO

El tejido conjuntivo comprende un diverso grupo de células incluidas en una matriz extracelular histoespecífica que contiene proteínas estructurales (fibras), y otras proteínas especializadas que forman la sustancia fundamental (Ross y Pawlina, 2012). Incluye una gran variedad de tejidos especializados (cartilaginoso, óseo, adiposo, sanguíneo, hematopoyético y linfático), con propiedades diferentes pero cuyo denominador común es su origen a partir del mesénquima embrionario.

Está presente en todo el organismo, permite la unión de elementos estructurales, además sirve como un medio por el cual discurren los vasos sanguíneos que alimentan los diferentes órganos y facilitan la eliminación de sus productos metabólicos (Fawcett, 1995).

La clasificación del tejido conjuntivo tiene su fundamento en la composición, la organización de sus componentes celulares y extracelulares y en sus funciones (Ross y Pawlina, 2012).

- **Tejido conjuntivo laxo:** se caracteriza por una proporción relativamente escasa de fibras colágenas delgadas, entrelazadas, poco ordenadas y por una abundancia de células de varios tipos (Ross y Pawlina, 2012).  
Se encuentra por debajo de los epitelios que tapizan la superficie externa del cuerpo y que revisten las cavidades internas. Está asociado con el epitelio de las glándulas y rodea los vasos sanguíneos más pequeños (Ross y Pawlina, 2012). Desempeña un papel importante en la difusión tanto del oxígeno y nutrientes desde los vasos sanguíneos que transcurren por este tejido como en la difusión del dióxido de carbono y de los desechos metabólicos hacia los mismos. Es el sitio de las reacciones inflamatorias e inmunitarias (Ross y Pawlina, 2012).
- **Tejido conjuntivo denso:** se caracteriza por abundancia de fibras y escasez de células. Si las fibras aparecen fuertemente entrelazadas y dispuestas con orientación aleatoria, el tejido se denomina Tejido conjuntivo denso irregular en cambio, si las fibras están empaquetadas en haces paralelos como ocurre en los *tendones*, *aponeurosis* y *los ligamentos* se le llama Tejido conjuntivo denso regular (Fawcett, 1995).



**Figura 1. Corte longitudinal de tendón humano teñido con H-E.** Se indica la región del Epitendón (Ept) donde se aprecia la distribución desordenada de las fibras colágenas que lo constituyen (TC laxo irregular) y por debajo del mismo se localiza la región tendinosa propiamente dicha. Nótese que a diferencia de la región anterior las fibras de colágeno se disponen en paralelo formando haces y los fibroblastos se encuentran aplanados en hileras simples entre los mismos (TC laxo regular), (Ross y Pawlina, 2012).

El tejido conjuntivo denso irregular contiene sobre todo fibras colágenas por lo que provee una gran resistencia. Las células son escasas y es típico que sean de un solo tipo, el fibroblasto. Constituye la submucosa de órganos huecos y la capa reticular o profunda de la dermis (Ross y Pawlina, 2012).

La **matriz extracelular (MEC)**, es una red estructural compleja e intrincada que rodea y sustenta las células del tejido conjuntivo (Ross y Pawlina, 2012).

Existen tres componentes básicos de la MEC (Kumar et al., 2013). :

- Proteínas estructurales fibrosas como las fibras de colágeno y elastina que aportan resistencia a las fuerzas de tensión y capacidad retráctil.
- Geles hidratados como proteoglucanos (Agregano, Sindecano), glucosaminoglucanos (Dermatán sulfato, Queratán sulfato), e hialuronatos que aportan elasticidad y lubricación.
- Glucoproteínas adhesivas que conectan los elementos de la matriz entre ellos y con las células (Fibronectina y Laminina).

Los proteoglucanos, las glucoproteínas multiadhesivas y los glucosaminoglucanos constituyen la llamada **sustancia fundamental** que ocupa el espacio que hay entre las células y las fibras (Ross y Pawlina, 2012).

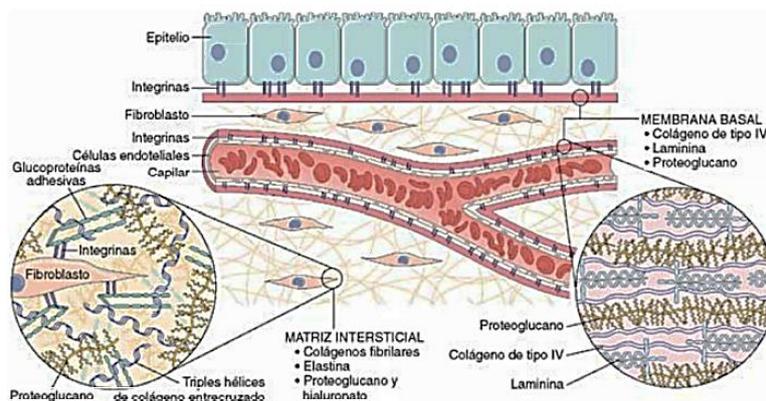


Figura 2. Principales componentes de la matriz extracelular (MEC), (Kumar et al., 2013).

Cada célula del tejido conjuntivo secreta una porción diferente de moléculas de la MEC que contribuyen a la formación de muchas organizaciones estructurales diferentes, en consecuencia, la MEC posee propiedades mecánicas y bioquímicas características específicas del tejido en el que se encuentra.

La matriz extracelular no sólo provee sostén mecánico y estructural al tejido, sino que también influye sobre la comunicación extracelular. Actúa como una barrera bioquímica y desempeña algún papel en la regulación de las funciones metabólicas de las células que rodea. La MEC fija las células en los tejidos mediante moléculas de adhesión célula-matriz-extracelular y provee vías para la migración celular por ejemplo durante la reparación de heridas. La matriz a su vez tiene la capacidad de fijar y retener los factores de crecimiento que a su vez modulan la proliferación celular (Ross y Pawlina, 2012).

La opinión actual acerca de los componentes de la MEC es que forman un sistema dinámico e interactivo que informa a las células sobre los cambios bioquímicos y mecánicos en el medio externo circundante (Ross y Pawlina, 2012).

#### **4.1.1. Fibras colágenas:**

Son el tipo más abundante de fibras del tejido conjuntivo. Cuando no están sometidas a tensión tienen aspecto ondulado. Son flexibles, no presentan ramificaciones y tienen una resistencia tensora notable. Se tiñen bien con la eosina y otros colorantes ácidos (Ross y Pawlina, 2012).

Están formadas por haces de fibrillas paralelas denominadas fibrillas elementales que exhiben un patrón de estriación transversal en las micrografías electrónicas con bandas transversas espaciadas que se repiten cada 67 nm a lo largo de su longitud. Las fibrillas elementales son polímeros de moléculas de colágeno (Fawcett, 1995).

Cada molécula de colágeno individual (Tropocolágeno), está formada por tres cadenas polipeptídicas llamadas cadenas  $\alpha$ . Estas cadenas se enroscan entre sí para formar una triple hélice dextrógira y se mantienen unidas mediante enlaces de hidrógeno.

La conformación en triple hélice del monómero se produce porque cada una de las cadenas  $\alpha$  contiene una secuencia repetitiva de aminoácidos en la que cada tercer aminoácido corresponde a la *Glicina* excepto en los extremos de las cadenas  $\alpha$  (Longo et al., 2012). Una hidroxiprolina o una hidroxilisina con frecuencia precede a cada glicina de la cadena y una prolina a menudo sigue a cada glicina de la cadena. Por lo tanto estos tres aminoácidos son indispensables para la conformación en triple hélice del colágeno y por ende cualquier mutación que los sustituya traerá consecuencias graves (Ross y Pawlina, 2012).

Las cadenas  $\alpha$  que forman la hélice no son todas iguales, su tamaño varía entre 600 y 3000 aminoácidos. Hasta ahora se han identificado por lo menos 42 tipos de cadenas  $\alpha$  codificadas por genes diferentes cuyos loci se encuentran en varios cromosomas distintos. Se han podido categorizar hasta 28 tipos de colágeno teniendo en cuenta las combinaciones de las cadenas  $\alpha$  que contienen y se designan en números romanos de acuerdo a la cronología de su descubrimiento (Ross y Pawlina, 2012).

Algunos tipos de colágeno (tipos I, II, III y V), forman fibrillas gracias al establecimiento de enlaces cruzados entre las triples hélices y se denominan **colágenos fibrilares**, son los que como ya se describieron se disponen en forma de bandas transversas espaciadas de forma característica. Constituyen un porcentaje importante del tejido conjuntivo en las heridas en proceso de cicatrización y sobre todo en las cicatrices. Los defectos genéticos en estos colágenos provocan enfermedades, como la osteogenia imperfecta y el síndrome de Ehlers-Danlos (Kumar et al., 2013).

**Colágeno Tipo I:** totaliza el 90% del colágeno total del organismo. Se observa en la dermis, hueso, tendones, fascias, ligamentos, dentina, esclerótica y cápsulas de órganos. Provee resistencias a fuerzas, tensiones y estiramiento.

**Colágeno Tipo II:** se encuentra en cartílago hialino y elástico, en núcleo pulposo de discos intervertebrales y humor vítreo del ojo. Provee resistencia a la compresión intermitente.

**Colágeno Tipo III:** abundante en tejido laxo de vísceras (útero, bazo, hígado, riñón, pulmón), paredes de vasos sanguíneos y estroma de diferentes glándulas. Forma las fibras reticulares y provee de sostén estructural para las células especializadas de diversos órganos y para los vasos sanguíneos.

**Colágeno Tipo V:** distribución uniforme en todo el estroma de tejido conjuntivo. Se observa en lámina externa de fibras musculares lisas y estriadas, y lámina basal de epitelios.

A pesar de que en una localización concreta puede predominar un tipo de colágeno, en la mayor parte de los órganos, el tejido conjuntivo contiene más de un tipo de colágeno (Fawcett, 1995).

La síntesis del colágeno fibrilar comprende una serie de acontecimientos dentro del fibroblasto que conduce a la generación de *procolágeno*: el precursor de la molécula de colágeno.

La resistencia a las fuerzas de tensión de los colágenos fibrilares se debe a la formación de enlaces cruzados, que son consecuencia de los enlaces covalentes catalizados por la enzima *lisil-hidroxilasa*. Este proceso depende de la vitamina C; por eso, los individuos con deficiencia de vitamina C presentan deformidades esqueléticas, sangran con facilidad por la debilidad de la membrana basal de la pared vascular y tienen una mala capacidad de curación de las heridas (Kumar et al., 2013).

Conforme es secretado por la célula, el procolágeno es convertido en una molécula de colágeno maduro por la *procolágeno peptidasa* asociada a la membrana celular que escinde los extremos no helicoidales de la molécula. Las moléculas de colágeno aglomeradas se alinean para formar las fibrillas colágenas definitivas en un proceso conocido como fibrilogénesis.

Otros colágenos son no fibrilares y pueden formar membrana basal (tipo IV), o ser componentes de otras estructuras, como los discos intervertebrales (tipo IX), o las uniones dermoepidérmicas (tipo VII), (Kumar et al., 2013).

Varios tipos de células del tejido conjuntivo (condrocitos en el cartílago, osteoblastos en el hueso, pericitos en los vasos sanguíneos), y del tejido epitelial (membrana basal), sintetizan moléculas de colágeno. La síntesis de colágeno está regulada por interacciones complejas entre los factores de crecimiento, las hormonas y las citocinas. Por ejemplo, el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), estimulan la síntesis de colágeno por los fibroblastos mientras que las hormonas esteroideas (glucocorticoides), la inhiben (Ross y Pawlina, 2012).

Todas las proteínas del cuerpo se degradan y se re sintetizan continuamente. Estos procesos permiten que los tejidos proliferen y sufran remodelado. La fragmentación de las moléculas de colágeno insolubles ocurre mediante el desgaste mecánico, la acción de los radicales libres, por la degradación de enzimas específicas: las proteinasas (metaloproteiniasas de matriz, colagenasas, elastasas), o por degradación fagocítica (macrófagos que eliminan componentes de la MEC), (Ross y Pawlina, 2012).

La función importante que tienen los colágenos en el organismo queda demostrada por las **colagenopatías**, enfermedades del colágeno cuya causa es una deficiencia o una

anomalía en la producción de colágenos específicos. La mayor parte se atribuye a mutaciones en los genes que codifican las cadenas  $\alpha$  en los diversos colágenos (Ross y Pawlina, 2012).

#### **4.1.2. Fibras reticulares:**

Las fibras reticulares y las fibras de colágeno tipo I comparten una característica prominente, ambas están formadas por fibrillas de colágeno. Pero a diferencia de las fibras colágenas, estas están compuestas por colágeno tipo III. Lo típico es que no se organicen en haces para formar fibras gruesas.

Proveen un armazón de sostén para los constituyentes celulares de diversos tejidos y órganos.

No se identifican en los preparados de rutina con H-E, a causa de que su contenido de grupos sacáridos es relativamente mayor que el de las fibras colágenas se distinguen con mayor facilidad si se utiliza la técnica de PAS (ácido periódico-reactivo de Schiff).

Se denominan así porque se organizan en redes o mallas. Estas redes se localizan en el límite con el tejido epitelial, así como alrededor de los adipocitos, los vasos sanguíneos de pequeño calibre, los nervios y las células musculares.

Son abundantes en las primeras etapas de la curación de las heridas y de la formación de tejido cicatrizal en donde proveen fuerza mecánica inicial a la MEC de síntesis reciente. Conforme progresa la curación de la herida estas fibras se reemplazan por fibras de colágeno tipo I que son más fuertes.

#### **4.1.3. Fibras elásticas:**

La función fisiológica de muchos tejidos requiere de propiedades elásticas las cuales se deben a la presencia de fibras elásticas en la matriz extracelular. Por ejemplo, durante la sístole el trabajo del corazón es absorbido por la expansión de los grandes vasos que luego durante la diástole al volver a su tamaño original mantienen la presión sanguínea y de esta manera la continua perfusión de los tejidos (Rosenbloom y Abrams, 2002).

Las fibras elásticas permiten que los tejidos respondan al estiramiento y a la distensión (Ross y Pawlina, 2012).

Mientras en algunos tejidos como la piel representan solo el 2-4%, en las grandes arterias y en ciertos ligamentos especializados (ligamento amarillo y nugal, ligamentos elásticos de los pliegues de la laringe), pueden comprender más del 50% de su peso seco (Rosenbloom y Abrams, 2002).

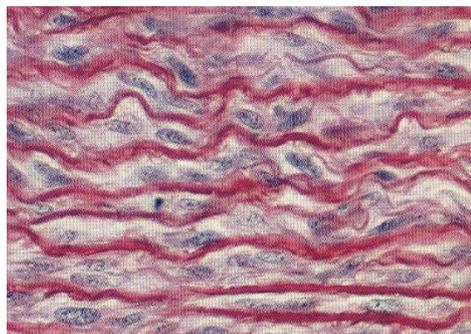
Están presentes en los tejidos conjuntivos de todo el cuerpo, siendo más abundantes en los órganos que deben soportar fuerzas internas o externas para retornar más tarde a su forma original, como los pulmones que se expanden en cada inspiración y deben tener elasticidad para volver a adoptar su volumen original durante la espiración. El tejido conjuntivo de los tabiques alveolares presenta grandes cantidades de fibras elásticas. La aorta, conduce la sangre desde el corazón hacia los tejidos y se distiende por el flujo de sangre, la recuperación elástica de su pared es esencial para que se

mantenga el flujo continuo, eso es posible gracias a la presencia de múltiples láminas elásticas en su interior (Fawcett, 1995).

Son típicamente más delgadas que las fibras colágenas y se organizan en un patrón ramificado para formar una red tridimensional. Las fibras están entremezcladas con fibras colágenas para limitar la distensibilidad del tejido y para impedir el desgarro por el estiramiento excesivo.

No se tiñen bien con la H-E en los preparados de rutina, se tiñen con colorantes especiales como la orceína o resorcina-fucsina.

La propiedad elástica de la molécula de elastina es consecuencia de su esqueleto polipeptídico singular que causa el enrollamiento aleatorio (Ross y Pawlina, 2012).



**Figura 3. Corte transversal de aorta humana teñida con Resorcina-Fucsina de Weigert para demostrar el material elástico presente en su capa media.** Se observa la presencia de abundantes células musculares lisas cuyos núcleos aparecen teñidos de azul y una gran cantidad de fibras elásticas identificadas como finas láminas onduladas rojas (Ross y Pawlina, 2012).

Las fibras elásticas son producidas por las mismas células que producen las fibras colágenas y reticulares, en particular los fibroblastos y las células musculares lisas. Pero a diferencia de las fibras colágenas, las fibras elásticas están formadas por dos componentes estructurales: un **núcleo central de elastina** y una **red circundante de microfibrillas de fibrilina**.

La elastina es una proteína de 72 kDa que como el colágeno tiene abundancia de prolina y glicina pero poca hidroxiprolina y carece por completo de hidroxilisina.

La distribución aleatoria de las glicinas torna hidrófoba la molécula de elastina y permite el enrollamiento al azar de sus fibras, esto permite que se “deslicen” una sobre otra o que se estiren y luego retornen a su estado original (Ross y Pawlina, 2012).

Está compuesta también por dos aminoácidos grandes exclusivos de esta proteína: **la desmosina y la isodesmosina**, los cuales se encargan de formar los enlaces covalentes de las moléculas de elastina entre sí.

El papel que desempeñan las microfibrillas en el desarrollo de las fibras elásticas no ha sido aclarado todavía. En las fases iniciales de la elastogénesis, las microfibrillas de fibrilina 1 (glucoproteína de 350 kDa), se utilizan como sustratos para el armado de las fibras elásticas. La microfibrillas se forman primero en la proximidad inmediata de los fibroblastos o de células musculares lisas vasculares y las moléculas de elastina se depositan luego sobre la superficie de las mismas polimerizándose entre y alrededor de las microfibrillas. Se ha propuesto que estas microfibrillas pueden servir para “obligar” a la elastina amorfa en polimerización a adoptar una forma fibrilar (Fawcett, 1995).

En las fibras maduras, las microfibrillas de fibrilina se encuentran dentro de la fibra elástica y en su periferia. La presencia de las microfibrillas dentro de la fibra está asociada con el proceso de desarrollo; así, conforme la fibra crece y se hace más gruesa, las microfibrillas van quedando atrapadas dentro de la elastina que se deposita gradualmente (Ross y Pawlina, 2012).

Para algunos autores, las fibras elásticas pertenecen a un sistema fibrilar elástico en el que también se incluyen las fibras oxitalánicas (sin elastina, presentes en periodonto y ligamento suspensorio del cristalino), y las elaunínicas (poca elastina y comunes en la dermis), (Ross y Pawlina, 2012).

En el Síndrome de Marfan, un trastorno dominante complejo del tejido conjuntivo, la expresión del gen de la Fibrilina- 1 (FBN1), es anormal, en consecuencia, la falta de síntesis de microfibrillas de fibrilina asociadas con la elastina resulta en la formación de un tejido elástico defectuoso que dará lugar a las clásicas manifestaciones del síndrome.

## **4.2. TEJIDO CONJUNTIVO ESPECIALIZADO: El sistema cardiovascular**

### **4.2.1. Generalidades:**

El corazón es considerado el órgano central del sistema cardiovascular. Mediante su contracción rítmica funciona como el motor de la circulación sanguínea, bombeando sangre continuamente a través de los vasos sanguíneos. Es un órgano muscular hueco que en los rumiantes se sitúa en el mediastino medio a nivel del 3º al 6º espacio intercostal (Gloobe, 1989).

Está casi completamente envuelto por una serosa propia: el pericardio, que se adapta perfectamente a él. Esta serosa asegura la fijación del corazón en la cavidad torácica y evita la dilatación excesiva del mismo limitando su expansión durante la diástole (Dyce et al., 2004).

Aunque por lo general se lo considera con la forma de un cono irregular, está aplastado en el mismo sentido que el tórax. Se encuentra ligeramente inclinado con una base dorso-craneal y un ápex ventro-caudal formando con el eje esternal un ángulo variable de 90 °.

Un tabique longitudinal interno subdivide el corazón en dos compartimientos, totalmente separados uno del otro luego del nacimiento: el corazón derecho y el corazón izquierdo. El "corazón derecho" intercalado sobre la corriente de la circulación venosa, recibe la sangre desoxigenada que retorna de los órganos y la expulsa a los pulmones, formando parte así de la "circulación menor o pulmonar". El "corazón izquierdo" en cambio, intercalado sobre la corriente de la circulación arterial, recibe la sangre oxigenada que viene de los pulmones y la envía a todos los tejidos y órganos del cuerpo alimentando así a la "gran circulación o circulación general" (Pérez, 2015).

En los mamíferos domésticos (y en particular los ungulados), donde el tórax es aplastado latero-lateralmente, el semicorazón derecho es craneal y el izquierdo es caudal.

Cada uno de los dos compartimentos está incompletamente dividido en dos cámaras: un atrio donde desembocan las venas y un ventrículo de donde parte un voluminoso tronco arterial (Pérez, 2015).

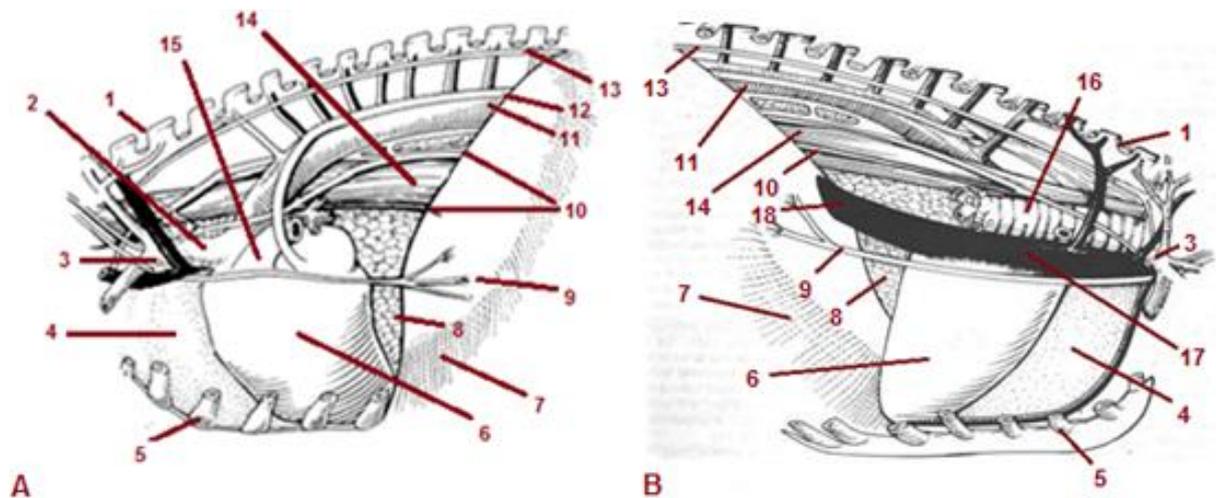
Tanto el atrio derecho como el izquierdo se comunican con su respectivo ventrículo a través de un vasto orificio atrio ventricular provisto de una válvula que se opone al reflujo de sangre haciendo efectiva su función de propulsión sanguínea.

La pared del corazón consta de tres capas: el **epicardio**, el **miocardio** y el **endocardio** de afuera hacia adentro (Gloobe, 1989).

El epicardio es la lámina visceral del pericardio seroso, reviste externamente como una capa plana y delgada a la pared del corazón (König et al., 2005).

El miocardio constituye la musculatura del corazón está constituido por un tejido especial de tejido muscular estriado. Las células musculares presentan uniones intercelulares unas con las otras y sus núcleos están localizados en la región central (König et al., 2005).

El endocardio es una capa plana y delgada, reviste todo el espacio interior del corazón, recubre las válvulas cardíacas y se continúa como la túnica íntima de los vasos sanguíneos. Es más espeso en el corazón izquierdo. Recubre sobre sus dos caras las cúspides de los orificios atrio ventriculares y las válvulas de los orificios arteriales (Pérez, 2015).



**Figura 4. Vistas izquierda (A). Y derecha (B). del tórax bovino.** Se muestra la posición del corazón en el mediastino medio y su relación con los distintos vasos y nervios principales. 1. Corte de la segunda costilla 2. Tronco Braquiocefálico 3. Arteria Subclavia 4. Pleura Mediastinal 5. Unión del tercer cartílago costal con el esternón 6. Corazón 7. Diafragma 8. Pulmón 9. Nervio Frénico 10. Nervio Vago 11. Aorta Torácica 12. Vena Ácigos 13. Tronco Simpático 14. Esófago 15. Tronco Pulmonar 16. Tráquea 17. Vena Cava Craneal 18. Vena Cava caudal (Adaptado de Gloobe, 1989).

#### **4.2.2. Conformación externa del corazón:**

El corazón presenta dos caras (auricular izquierda y atrial derecha), dos bordes (borde ventricular derecho, es craneal y está en contacto con el timo en animales jóvenes y borde ventricular izquierdo, que es caudal y se apoya sobre el diafragma), una base y un ápex (Pérez, 2015).

La cara auricular es sobre la que se ven las aurículas, así como el tronco pulmonar y la aorta (König et al., 2005). Está casi totalmente ocupada por la masa ventricular.

El **surco coronario** es un surco circular que delimita dos partes principales: una parte atrial (constituida por dos aurículas izquierda y derecha), y una parte ventricular (constituida por los ventrículos izquierdo y derecho). Este surco contiene los troncos principales de los vasos coronarios ocultos por una cubierta de grasa (Dyce et al., 2004). Señala la posición del aparato valvular del corazón (König et al., 2005).

La cara atrial muestra la mayor parte de los atrios y la desembocadura de las grandes venas (König et al., 2005).

El atrio izquierdo es poco extenso, situado caudalmente, recibe la sangre ricamente oxigenada que fluye hacia dicha cavidad desde las venas pulmonares y el atrio derecho más extenso, se sitúa cranealmente y recibe la vena cava craneal, la vena cava caudal y el seno coronario (igual desembocadura de las venas cardíacas), (Gloobe, 1989; Pérez, 2015).

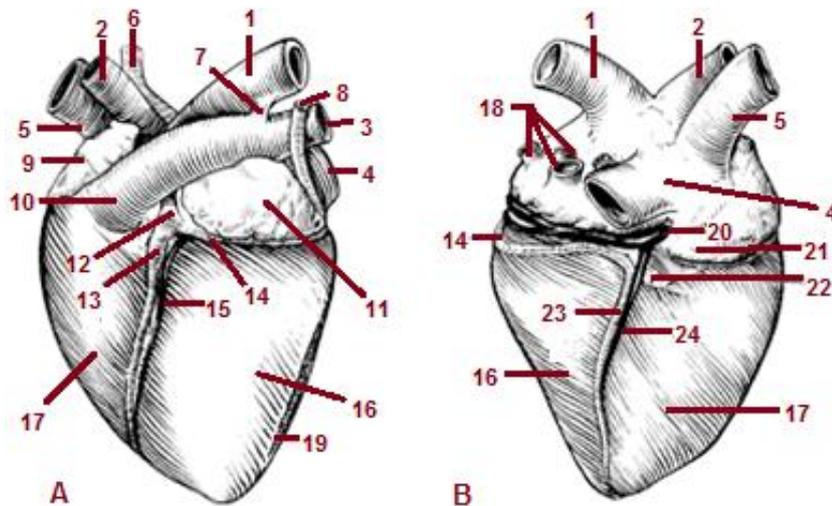
Los ventrículos configuran una parte mucho mayor del corazón que también es más firme a causa del mayor grosor de sus paredes. Aunque se unen externamente su separación está definida por unos suaves surcos que descienden hacia el ápex y dividen al corazón en dos zonas diferentes. Hacia craneal lo separan en una porción ventricular derecha, depresible porque su pared es mucho más delgada y hacia caudal en una porción ventricular izquierda, mucho más extensa, espesa y firme (Dyce et al., 2004).

Estos surcos son:

- **Surco paraconal:** Comienza caudalmente al origen del tronco pulmonar, transcurre por la cara auricular (izquierda) y se termina aproximadamente en el tercio ventral del ventrículo derecho.
- **Surco subsinusal:** Se llama así porque se sitúa por debajo del seno coronario y transcurre por la cara atrial (derecha) hacia la punta del corazón.

Ambos surcos contienen vasos importantes que marcan sobre la pared externa del corazón la posición del tabique interventricular (Dyce et al., 2014).

La base del corazón se localiza aproximadamente a la altura de la mitad del tórax (König et al., 2005). De forma general ovoide, está constituida por la masa atrial que se encuentra dividida por una débil depresión en dos territorios: cranealmente se encuentra el techo del atrio derecho con la desembocadura de las venas cavas y caudalmente el techo del atrio izquierdo con las venas pulmonares (Pérez, 2015). El ápex constituye la punta del corazón. Está formado principalmente por la masa ventricular correspondiente al ventrículo izquierdo.



**Figura 5. Cara Auricular o Izquierda (A). Y Cara Atrial o Derecha (B). del corazón bovino.** 1. Arco Aórtico 2. Tronco Braquiocéfálico 3. Tronco Pulmonar 4. Vena cava Caudal 5. Vena Cava Craneal 6. Vena Costo cervical 7. Ligamento Arterioso 8. Vena Ácigos 9. Aurícula Derecha 10. Cono arterioso 11. Aurícula Izquierda 12. Arteria Coronaria Izquierda 13. Surco Paraconal 14. Rama Circunfleja Izquierda 15. Vena cardíaca Magna 16. Ventrículo Izquierdo 17. Ventrículo Derecho 18. Venas Pulmonares 19. Arteria Cardíaca Caudal (rama de la coronaria izquierda) 20. Seno Coronario 21. Arteria Circunfleja Derecha 22. Anastomosis entre las dos arterias Circunflejas 23. Surco Subsinusal 24. Vena cardíaca media (Gloobe, 1989).

#### **4.2.3. Conformación interna del corazón:**

El corazón está dividido internamente en cuatro cavidades o cámaras (dos atrios y dos ventrículos), por dos tabiques perpendiculares entre sí (Pérez, 2015). El tabicamiento longitudinal es completo y está formado por:

- **Septum o tabique Interatrial:** poco extenso y delgado separa ambos atrios. Su cara craneal que pertenece al atrio derecho, muestra en las proximidades de la desembocadura de la vena cava caudal a la *fosa oval* (vestigio que queda del foramen oval que estuvo abierto durante el período fetal).
- **Septum o tabique Interventricular:** mucho más extenso y espeso que el precedente. Comprende una parte membranosa y una parte muscular. En cada ventrículo la musculatura del septum contribuye a la formación de los músculos papilares, estructura importante para la inserción valvular.

El tabicamiento transversal es incompleto ya que en él se forman los orificios atrio-ventriculares y está formado por:

- **Septum o tabique atrio-ventricular:** divide al corazón en dos partes, una parte atrial y otra ventricular. Incompleto, deja dos orificios de comunicación entre las dos partes, cada uno ocupado por su válvula respectivamente: la válvula atrio ventricular derecha o Tricúspide y la válvula atrio ventricular izquierda o Mitral.

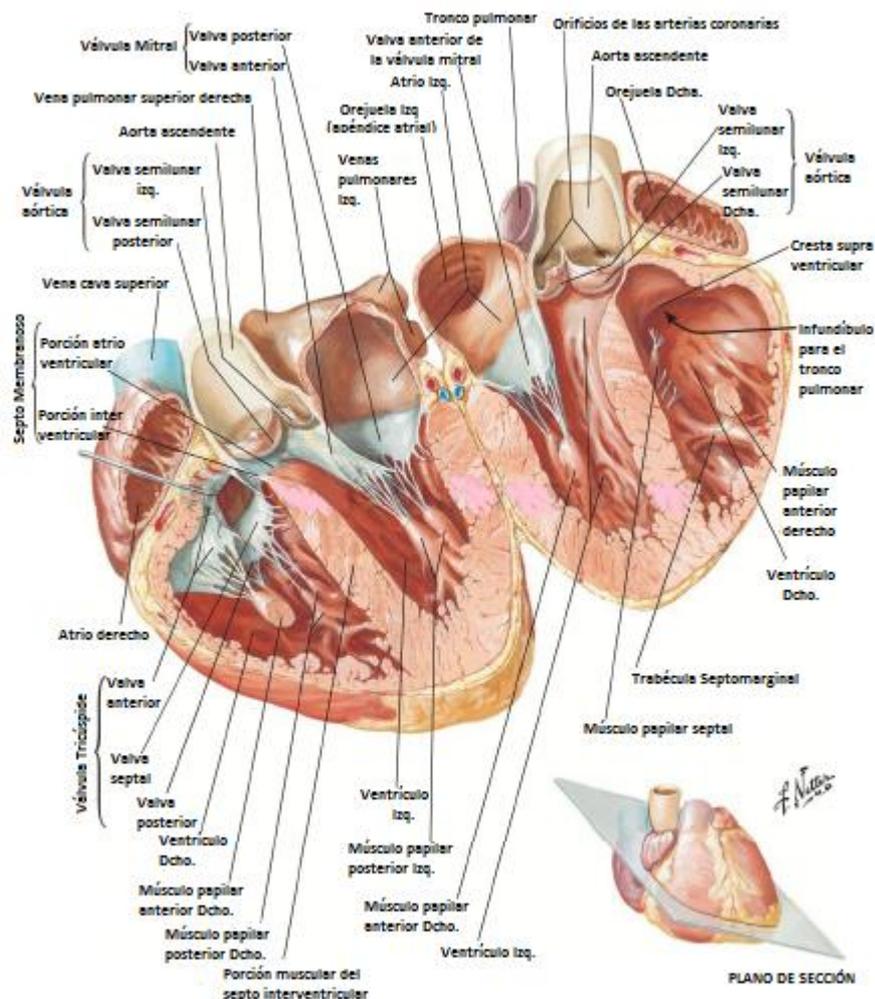
El atrio derecho ocupa la parte craneal de la base del corazón, recibe la sangre venosa de todo el organismo y la expulsa por el orificio atrio ventricular derecho hacia el ventrículo derecho. La conducción del flujo de sangre hacia dicho orificio es posible gracias a la existencia de un puente muscular prominente: **Tubérculo intervenoso** entre las desembocaduras de las venas cavas craneal y caudal (König et al., 2005). Su cavidad comprende dos partes netamente diferentes entre sí.

Una parte corresponde al seno de las venas cavas, es lisa, se sitúa por encima de la entrada del ventrículo derecho y recibe la desembocadura de las venas cavas y cardíacas. La otra, constituye un fondo de saco dirigido hacia la izquierda: **la aurícula**; su interior en contraste es muy irregular debido a la serie de prominencias o **músculos pectinados** que se proyectan desde su pared hacia el interior de la cavidad.

El ventrículo derecho es más craneal que izquierdo en los mamíferos domésticos y no alcanza la punta del corazón (Pérez, 2015). Recibe la sangre venosa del atrio derecho y la bombea a una presión relativamente baja a través de su tracto de salida: el cono arterioso hacia el tronco pulmonar y pulmones (König et al., 2005).

La cavidad ventricular está incompletamente dividida por un fuerte relieve que se sitúa en el techo del ventrículo: **la cresta supra ventricular** (Pérez, 2015).

Esta cresta constituye un puente muscular que marca el límite entre la cámara de entrada y de salida de sangre del ventrículo derecho.



**Figura 6. Corte longitudinal de corazón humano.** Representación esquemática de las cuatro cámaras cardíacas y de sus principales componentes (Netter, 2014).

Las paredes ventriculares portan además dos tipos de relieves carnosos:

- **Músculos papilares:** son conos carnosos que sirven de punto de anclaje a las cuerdas tendinosas de las cúspides de las valvas atrio ventriculares (Pérez, 2015).

- **Trabéculas carnosas:** son pequeños y delgados puentes musculares que sobresalen en el interior de la cavidad ventricular y se les atribuye la función de disminuir las turbulencias en el flujo sanguíneo (König et al., 2005).

El atrio izquierdo menos espacioso que el derecho y de pared más espesa que el derecho, recibe la sangre oxigenada procedente de las venas pulmonares y la expulsa por el orificio atrio ventricular izquierdo hacia el ventrículo izquierdo (Gloobe, 1989). Su forma es similar a la descrita en el atrio derecho.

El ventrículo izquierdo en su sección transversal constituye una cámara circular y forma por completo el vértice del corazón (Dyce et al., 2014).

Mucho más caudal que izquierdo recibe la sangre oxigenada proveniente del atrio izquierdo y la expulsa bajo fuerte presión hacia la arteria aorta. De acuerdo con el mayor trabajo que debe desarrollar su pared es mucho más gruesa, de un espesor del doble al triple de la del ventrículo derecho sin embargo el volumen de ambas cámaras es similar.

#### **4.2.4. Válvulas cardiacas:**

El corazón posee dos tipos de válvulas: las atrio ventriculares y las semilunares (Gloobe, 1989).

En el orificio atrio ventricular derecho se localiza la válvula atrio ventricular derecha constituida por tres valvas o cúspides (**Válvula tricúspide**).

Las cúspides se fusionan en su inserción pero se dividen hacia el centro de su apertura donde sus márgenes libres son gruesos e irregulares. Estas se fijan a través de las cuerdas tendinosas a los músculos papilares. Generalmente están presentes tres de estos músculos y las cuerdas tendinosas se organizan de manera que conectan cada cúspide con dos músculos y cada músculo con dos cúspides.

Esta organización evita la eversión de las cúspides dentro del ario durante la contracción ventricular (sístole), (Dyce et al., 2014).

La válvula atrio ventricular derecha tiene la función de evitar durante la sístole el regreso de la sangre hacia el atrio derecho (König et al., 2005).

La apertura en el tronco pulmonar se sitúa en un nivel más dorsal y es craneo izquierda con respecto al origen de la aorta. Se cierra durante la relajación ventricular (diástole), por el retroceso del flujo de la sangre obligando a juntarse a las tres cúspides que se originan alrededor de su borde y que constituyen la **válvula pulmonar**. Estas cúspides son semilunares y están profundamente ahuecadas en el lado arterial, acoplándose firmemente en su unión cuando la válvula se cierra (Dyce et al., 2014).

La **válvula** atrio ventricular izquierda, bicúspide o **Mitral** tiene dos cúspides, en consecuencia cuenta con sólo dos músculos papilares cuyas cuerdas tendinosas como en el ventrículo derecho tiran de la mitad de cada cúspide (König et al., 2005).

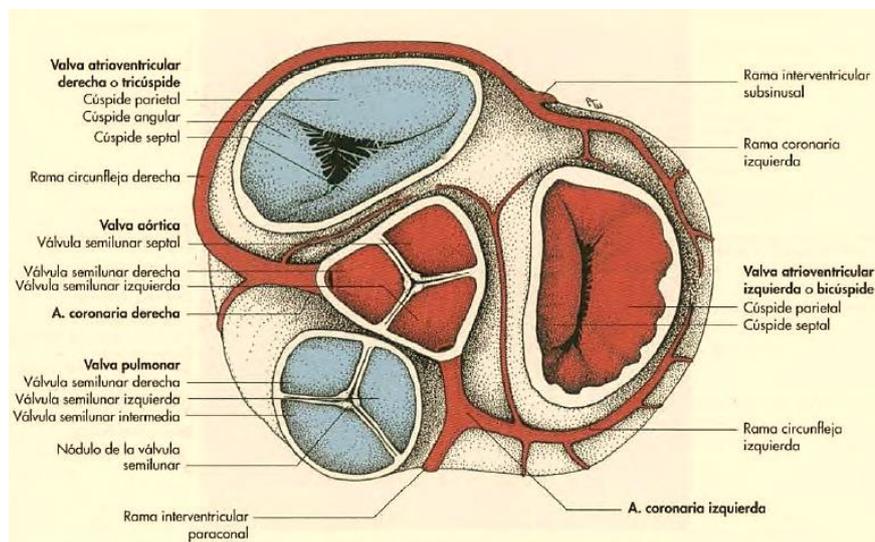
Se sitúa a la izquierda del plano medio.

La **válvula aórtica** está estructurada de manera similar a la del tronco pulmonar, se compone de tres cúspides en forma de bolsas semilunares sin embargo los nódulos de dichas cúspides son más prominentes (König et al., 2005). El tracto de salida y el orificio aórtico adoptan una posición central en relación con la totalidad del corazón.

Encima de las valvas semilunares la aorta se ensancha y forma el bulbo aórtico formado por tres senos aórticos. De los senos derecho e izquierdo se desprenden las correspondientes arterias coronarias (König et al., 2005).



**Figura 7. Estructura macroscópica de una válvula tipo atrioventricular como la válvula mitral (A). Y de una tipo semilunar como la válvula aórtica (B). Nótense las diferencias anatómicas presentes entre ambas (Netter, 2014).**



**Figura 8. Corte transversal a nivel de la base del corazón a la altura de ambos atrios. Se visualiza la disposición de las válvulas cardíacas y el origen de las arterias coronarias (König et al., 2005).**

La aorta, el tronco pulmonar y ambos orificios atrio ventriculares están rodeados por haces de fibras colágenas en forma de anillos (anillos fibrosos) que constituyen el esqueleto cardíaco. En el anillo fibroso de la aorta aparecen osificaciones sobre todo en el bovino adulto (König et al., 2005).

El esqueleto cardíaco separa la musculatura atrial de la de los ventrículos. Está perforado en un único sitio (cerca del seno coronario) para garantizar el pasaje del sistema de excitación y conducción cardíaca. De esta forma se aseguran las condiciones necesarias para una coordinación de la actividad conjunta de los atrios y los ventrículos (König et al., 2005).

#### **4.3. AORTA NORMAL: anatomía e histología arterial**

La aorta, arteria principal del cuerpo, se origina en el ventrículo izquierdo y se extiende desde la válvula aórtica en el tórax hasta la zona media del abdomen a la altura de la última vértebra lumbar donde se bifurca en sus ramas terminales, las arterias Ilíacas. A lo largo de su recorrido se divide anatómicamente en dos: AORTA TORÁCICA y AORTA ABDOMINAL (Bonow et al., 2013).

La aorta torácica se compone a su vez de cuatro segmentos:

- **Raíz aórtica:** va desde la válvula aórtica hasta la unión sinotubular. Sustenta las bases de las tres valvas de la válvula aórtica de las cuales sobresalen los tres senos de Valsalva desde donde se originan las arterias coronarias derecha e izquierda.
- **Aorta ascendente:** se continúa desde la porción sinotubular hasta el origen del tronco braquiocefálico.
- **Cayado aórtico o arco aórtico:** va desde el tronco braquiocefálico hasta el origen de la arteria subclavia izquierda. El punto en el cuál el cayado aórtico se une a la aorta descendente se denomina Istmo Aórtico y es donde se localiza el ligamento arterioso (remanente del cierre del conducto arterioso fetal).
- **Aorta descendente:** surge inmediatamente de la salida de la subclavia izquierda atraviesa el diafragma y se convierte en la aorta abdominal.

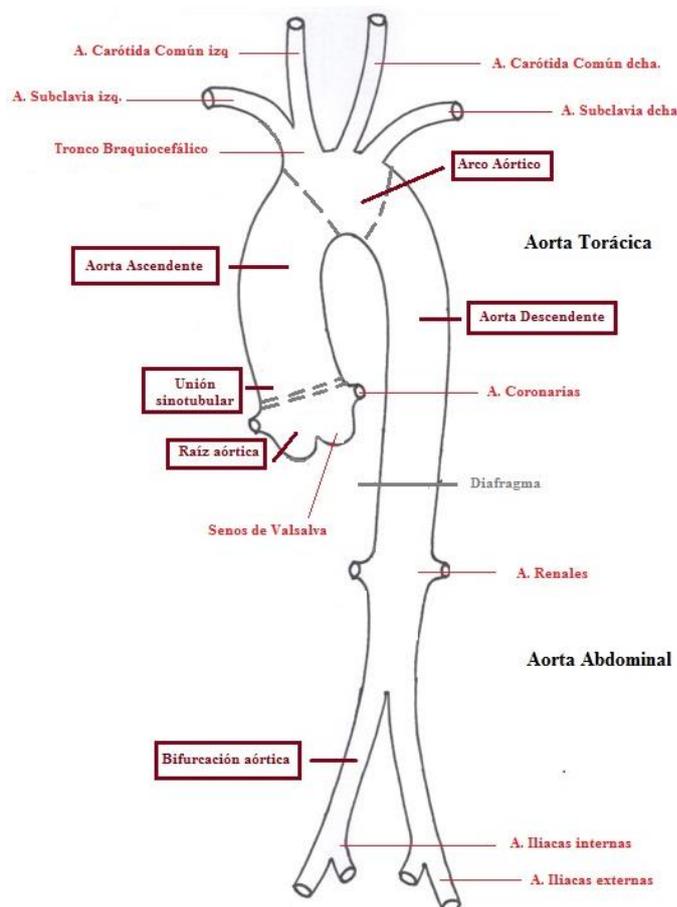


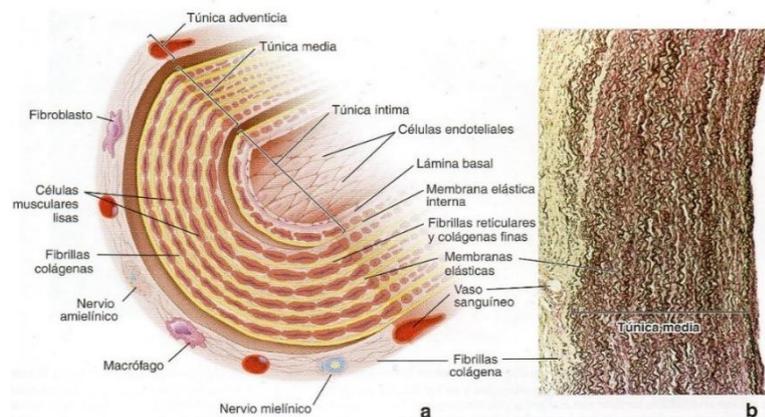
Figura 9. Representación esquemática de la arteria aorta y sus segmentos principales (Dibujo propio).

Su pared se organiza básicamente en tres capas bien diferenciadas (Bonow et al., 2013).

- **Intima:** capa más interna. Constituye la superficie de contacto con la sangre a través del endotelio el cual no sólo cumple la función de revestimiento del vaso, sino que constituye una barrera parcialmente selectiva de difusión entre la sangre y las capas

más externas de la pared vascular. Está separada de la capa media por la *lámina elástica interna*.

- **Media:** capa más gruesa de la pared aórtica, es musculoelástica. Contiene múltiples capas concéntricas de células musculares lisas bien desarrolladas y orientadas circularmente entretejidas con capas de matriz extracelular muy rica en elastina la cual se dispone en forma de delgadas láminas fenestradas. La arquitectura microscópica de la media es la que le confiere a la aorta la elasticidad necesaria para hacer frente a la sobrecarga hemodinámica. La parte externa de la media aórtica limita con la capa adventicia a través de la *lámina elástica externa* que normalmente es más delgada que la interna.
- **Adventicia:** capa más externa, fibrosa. Compuesta por una red de fibras de colágeno dispuestas de una forma más laxa. Las fibras de colágeno determinan la resistencia a la tracción de la pared aórtica. Entre las células presentes en la misma se destacan los fibroblastos y los mastocitos. Como las paredes de las arterias elásticas son demasiado gruesas para ser nutridas por difusión a partir de la luz vascular estas poseen un sistema de microvascularización propia: los *vasa vasorum* los cuales se localizan en esta capa junto con las terminaciones nerviosas.



**Figura 10. Diagrama y microfotografía de una arteria elástica.** a. Diagrama esquemático de una arteria elástica típica mostrando sus componentes celulares y extracelulares. b. Microfotografía que muestra un corte de la pared de la aorta humana teñida con la Técnica de Resorcina- Fucsina de Weigert para apreciar las membranas elásticas entremezcladas con las células musculares lisas de la túnica media (Ross y Pawlina, 2012).

#### **4.4. ENFERMEDADES DE LA AORTA**

Además de ser un conducto para el paso de la sangre, la aorta posee propiedades viscoelásticas y de distensibilidad (atribuibles a la elastina y al colágeno de la media y la adventicia), que le confieren una función amortiguadora: se distiende durante la sístole para que parte del volumen sistólico y la energía elástica quede almacenada y se retrae y recupera su forma durante la diástole para que prosiga el flujo de sangre a la periferia. Por tal motivo, por estar expuesta permanente a una tensión pulsátil grande y notables fuerzas de cizallamiento, se encuentra particularmente predispuesta a padecer lesiones y enfermedades por traumatismos mecánicos. También muestra una mayor predisposición a la rotura en comparación con lo que se observa en otros vasos en especial cuando surge una dilatación aneurismática porque aumenta su tensión parietal (Longo et al., 2012).

Las patologías más comunes que se concentran en ella son: **los aneurismas y las disecciones** (Farreras et al., 2012).

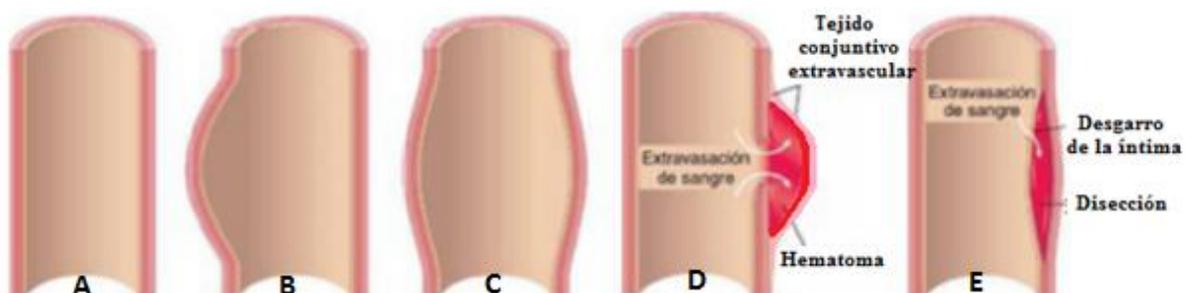
Los **aneurismas** son dilataciones patológicas congénitas o adquiridas de un segmento de un vaso sanguíneo o del corazón (Kumar et al., 2013).

Se consideran **aneurismas verdaderos** cuando afectan a las tres capas arteriales (íntima, media y adventicia), como por ejemplo lo son los aneurismas congénitos. La pared arterial está intacta pero dilatada (Bonow et al., 2012).

Por el contrario, los **aneurismas falsos** o pseudoaneurismas aparecen cuando los defectos de la pared provocan una hemorragia a través de la pared arterial con la consecuente formación de un hematoma extravascular el cual comunica con el espacio intravascular (hematoma pulsátil), (Bonow et al., 2012). En este caso se alteran solo la capa íntima y media arterial y el segmento dilatado del vaso está cubierto solamente por la adventicia o en ocasiones por un coágulo peri vascular (Kumar et al., 2013).

Los aneurismas se pueden clasificar también según Longo et al. (2012), por su aspecto macroscópico en:

- **Saculares:** afectan solo una parte de la circunferencia arterial y resultan en una evaginación de la pared vascular.
- **Fusiformes:** comprenden toda la circunferencia de un segmento del vaso con lo cual hay una dilatación difusa arterial. Se dan con más frecuencia en el cayado aórtico, aorta abdominal o en las arterias ilíacas.



**Figura 11. Tipos de aneurismas arteriales y disección.** A. Representa un vaso sanguíneo normal B. Aneurisma verdadero, tipo sacular. Obsérvese que la pared protruye hacia fuera y puede estar adelgazada pero está intacta. C. Aneurisma verdadero de tipo fusiforme. Se aprecia la dilatación circunferencial del vaso. D. Falso aneurisma. La pared está rota, de forma que se crea un hematoma sellado externamente por tejidos extravasculares adherentes. E. Disección. La sangre ha entrado en la pared del vaso y ha separado sus capas (Kumar et al., 2013).

En el caso de la aorta los aneurismas también se clasifican en base a su localización en abdominales o torácicos.

Las arterias son tejidos dinámicos que mantienen su integridad mediante un proceso continuo de síntesis y reparación de su matriz extracelular, por lo tanto los aneurismas son consecuencia de cualquier trastorno que ocasione la degradación o producción anormal de los componentes celulares de dicha matriz como son el colágeno y la elastina comprometiendo su estructura y función (Kumar et al., 2013).

Estos trastornos se enumeran a continuación:

- **Enfermedades hereditarias que producen una síntesis inadecuada o anómala del tejido conjuntivo: Síndrome de Marfan y Síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV.**

El TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante beta) regula la proliferación de las células musculares lisas y la síntesis de matriz, por lo tanto las mutaciones de sus

receptores o en las vías de señalización hacen que la síntesis de elastina y colágeno sea defectuosa. En el Síndrome de Marfan la síntesis defectuosa de la proteína de soporte Fibrilina provoca el secuestro anómalo de TGF- $\beta$  en la pared aórtica con la consecuente dilatación debida a las alteraciones de la señalización y a la pérdida progresiva del tejido elástico.

En cambio, la característica distintiva del síndrome de Ehlers- Danlos de tipo IV es que son los defectos en la síntesis de colágeno de tipo III los que llevan a la formación del aneurisma (Kumar et al., 2013).

- **Inflamación, proteólisis y presiones biomecánicas en la pared que contribuyen a la degradación excesiva del tejido conjuntivo:** procesos mediados por las células del sistema inmune linfocitos y macrófagos, citoquinas inflamatorias y metaloproteinasas de matriz que degradan la elastina y el colágeno y alteran la potencia tensil y la capacidad de la aorta para acomodar o soportar la distensión pulsátil (Longo et al., 2012).

- **Enfermedades degenerativas causantes de la pérdida de células musculares lisas o de modificaciones en su fenotipo de síntesis: aterosclerosis e hipertensión.**

El engrosamiento aterosclerótico de la íntima (factor más dominante en los aneurismas aórticos abdominales), puede causar isquemia de la capa media interior al aumentar la distancia de difusión de nutrientes desde la luz (Kumar et al., 2013).

Otro factor como la hipertensión sistémica (asociada a aneurismas de la aorta ascendente), provoca la estenosis de la luz de los *vasa vasorum* de la aorta lo que da lugar a la isquemia de la media exterior lo que termina produciendo la pérdida de células musculares lisas y cambios degenerativos en la aorta con fibrosis (sustituyendo el tejido elástico distensible), síntesis inadecuada de matriz extracelular y acumulación creciente de proteoglicanos amorfos (Kumar et al., 2013). Histológicamente, esos cambios se denominan en su conjunto *necrosis o degeneración quística de la capa media*. Este término histopatológico se utiliza para describir la degeneración de las fibras de colágeno y elásticas en la túnica media de la aorta así como la pérdida de células en dicha capa que son sustituidas por material mucoide (Longo et al., 2012).

La necrosis quística de la capa media de manera característica afecta la zona proximal de la aorta y ocasiona debilidad y dilatación circunferenciales. Además permite que surjan aneurismas fusiformes de la aorta ascendente y los senos de valsalva, trastorno frecuente en pacientes con trastornos genéticos como ocurre en el síndrome de Marfan y de Ehlers Danlos de tipo IV entre otros (Longo et al., 2012).

- **Enfermedades infecciosas: Tuberculosis, aneurismas micóticos, vasculitis y traumatismos.** Los aneurismas tuberculosos afectan la aorta torácica y son consecuencia de la extensión directa de la infección que viene de los ganglios linfáticos del hilio o de abscesos vecinos y también de siembra bacteriana. La pérdida de la elasticidad de la pared aórtica es consecuencia de la destrucción granulomatosa de la capa media (Longo et al., 2012).

El aneurisma micótico es raro, surge en general como consecuencia de infecciones por estafilococos, estreptococos, salmonella u otras bacterias u hongos en la aorta. Por lo general son aneurismas de forma sacular (Longo et al., 2012).

Los aneurismas postraumáticos pueden aparecer después de traumatismos torácicos penetrantes o no penetrantes y a menudo afectan la aorta torácica

descendente, después del sitio de inserción del ligamento arterioso (Longo et al., 2012).

#### **4.4.1. Aneurismas de aorta torácica:**

Las manifestaciones clínicas y la evolución natural de los aneurismas de la aorta torácica dependen del sitio donde se encuentran (Longo et al., 2012).

La alteración más frecuente que se observa en la aorta ascendente es la necrosis quística de la media arterial mientras que en el cayado aórtico y aorta descendente la aterosclerosis es el trastorno que se ve más a menudo (Longo et al., 2012).

Las etiologías más comunes para este tipo de aneurismas son los trastornos hereditarios del tejido conjuntivo como el Síndrome de Marfan entre otros y la hipertensión sistémica (Kumar et al., 2013).

El riesgo de rotura depende del tamaño del aneurisma (diámetro aórtico) y la presencia de síntomas. Por ejemplo, este se incrementa en un 7% en aquellos aneurismas mayores a 6 cm de diámetro en el humano (Longo et al., 2012).

Muchos de los aneurismas de la aorta torácica son asintomáticos, sin embargo, la compresión de tejidos vecinos (esófago y vías respiratorias), puede ocasionar síntomas como dolor de tórax (causado por la erosión ósea de costillas y cuerpos vertebrales), falta de aire, tos (por irritación de los nervios laríngeos), disfagia y hematemesis (por compresión y erosión del esófago). A su vez pueden causar insuficiencia cardiaca congestiva debido al reflujo aórtico derivado de la dilatación de la raíz aórtica y compresión de la vena cava craneal con la consecuente aparición de edemas regionales (Farreras et al., 2012).

En medicina humana, que es donde más está documentado este tema, se recomienda su tratamiento mediante el uso de antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos y manejo de la hipertensión sistémica con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), en especial a los pacientes que padecen Síndrome de Marfan con evidencia de dilatación de la raíz aórtica, para lentificar su expansión y prevenir su ruptura precoz (Longo et al., 2012).

La mayoría de los aneurismas de aorta torácica se evidencian en radiología simple de tórax ya que se presentan como un ensanchamiento o masa mediastínica atribuible a un aneurisma de aorta ascendente o del cayado aórtico. La tomografía computarizada es el método diagnóstico más útil para determinar el diámetro de la aorta y la extensión del aneurisma humano (Farreras et al., 2012).

Ante un dolor torácico deben descartarse otras causas como disección aórtica, rotura espontánea de esófago, pericarditis, procesos torácicos osteoarticulares o procesos pleurales inflamatorios. Si se parte de una radiografía sospechosa de tórax cabe hacer diagnóstico diferencial con tumoraciones mediastínicas o con tortuosidad de los grandes vasos torácicos y cuando la primera manifestación clínica es una hemoptisis o hematemesis deben descartarse otros procesos broncopulmonares o gastroduodenales (Farreras et al., 2012).

La evolución espontánea de los mismos es hacia la disección o rotura. El 80% de los aneurismas de más de 6 cm de diámetro, en el hombre, se rompen después de los 5 años desde que se establece el diagnóstico. La rotura suele conducir a la muerte por shock hipovolémico o por insuficiencia cardíaca grave. Por este motivo los pacientes con riesgo quirúrgico y anestésico aceptable deben someterse a intervención para evitar este desenlace fatal (Farreras et al., 2012). El factor más importante que influye en esta evolución natural es la causa subyacente ya que los aneurismas determinados genéticamente se comportan de manera muy diferente a los aneurismas ateroscleróticos, presentando una mayor velocidad de crecimiento (Bonow et al., 2013).

La reparación quirúrgica con colocación de prótesis como injerto está indicada en individuos con aneurismas torácicos sintomáticos o asintomáticos que tenga un diámetro igual o superior a 6 cm y los que tienen un aneurisma que ha aumentado de diámetro mayor a 1 cm al año (Longo et al., 2012).

La técnica empleada varía según localización, extensión y forma del aneurisma. Actualmente los aneurismas que comprometen la aorta ascendente se tratan sustituyendo el segmento aneurismático por una prótesis tubular. Si además está afectada la válvula aórtica esta también es sustituida. Cuando se afecta el cayado aórtico, si el aneurisma es sacular, se puede reparar con resección del aneurisma y cierre de la aorta con un parche de poliéster. Si es fusiforme, se sustituye el segmento aórtico por un injerto tubular con reimplantación de los troncos supra aórticos. Cuando se afecta sólo la aorta torácica descendente, con aneurisma sacular, se reseca y se cierra la aorta con un parche, y si es fusiforme, se reemplaza por una prótesis tubular (Farreras et al., 2012). En medicina veterinaria es poco frecuente la cirugía vascular.

#### **4.4.2. Aneurismas de aorta abdominal:**

En la mayoría de los casos es consecuencia de la inflamación crónica de la pared aórtica que lleva a la degradación excesiva de la matriz extracelular mediada por infiltrados inflamatorios locales en las arterias ateroscleróticas y por las enzimas proteolíticas destructivas (metaloproteinasas), producidas en esas localizaciones. En consecuencia, la media arterial sufre un proceso de degeneración y necrosis que da lugar al adelgazamiento de la pared arterial (Kumar et al., 2013).

Normalmente se presentan entre las arterias renales y la bifurcación aórtica pudiendo ser de forma sacular o fusiforme (Bonow et al., 2013).

El riesgo de rotura aumenta con el tamaño del aneurisma en un 20 a 40% si el aneurisma tiene más de 5 cm de diámetro en pacientes humanos (Longo et al., 2012).

Por lo general no causan síntomas, por lo común se detecta como un signo accidental observado en las radiografías o ecografías abdominales realizadas por otros motivos (Bonow et al., 2013).

Sin embargo, conforme se expanden pueden producir dolor y puede ser un signo que presagie su rotura y constituye una emergencia médica. Puede manifestarse como una masa pulsátil que a veces se acompaña de dolor abdominal o lumbar inespecífico y dolor a la palpación abdomen (Farreras et al., 2012).

La ruptura es la complicación más temida ya que la mortalidad supera el 50%. En ciertos casos, la presión arterial puede mantenerse estable debido al efecto de contención de la hemorragia por el propio retro peritoneo (Farreras et al., 2012).

La reparación quirúrgica con colocación de una prótesis sustitutiva a la zona dilatada o la inserción de un injerto endovascular en la aorta se reserva para aquellos aneurismas con un diámetro de 5,5 cm o mayor. Vale recalcar que en la actualidad estas técnicas tienen una tasa de mortalidad de casi 40% en la especie humana (Longo et al., 2012).

Los aneurismas pequeños y con escaso riesgo de rotura pueden seguirse de forma segura mediante su control con técnicas de imagen cada 6 meses. También debe llevarse a cabo el adecuado tratamiento de la hipertensión e hiperlipidemia del paciente humano con antihipertensivos y estatinas para disminuir la sobrecarga mecánica de la pared aórtica. Varios estudios indicaron también la administración de Doxiciclina como inhibidor de las metaloproteinasas de matriz implicadas en la patogenia de la enfermedad (Bonow et al., 2013).

Un aspecto que merece ser destacado es que al tratarse la aterosclerosis de una enfermedad sistémica es muy probable que un paciente con aneurisma de aorta abdominal también presente aterosclerosis en otros lechos vasculares y por lo tanto tenga un riesgo alto de sufrir cardiomiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares (Kumar et al., 2013).

#### **4.4.3. Síndromes aórticos agudos:**

Los síndromes agudos y principales de la aorta son su rotura, la disección aórtica, el hematoma intramural y la úlcera aterosclerótica penetrante (Longo et al., 2012).

La **disección** se produce por un desgarró súbito de la capa íntima de la arteria que abre el paso para que la sangre penetre en la pared arterial separando la capa media en un trayecto variable. Así se origina una falsa luz delimitada por dos capas: la media unida a la adventicia y la media unida a la íntima (Farreras et al., 2013).

La fuerza generada por la presión arterial pueden conllevar a la formación de nuevos desgarró en el colgajo de la íntima (porción interna de la pared aórtica disecada), produciendo lugares de salida y otros de entrada del flujo de sangre dentro de la falsa luz arterial. La distensión por la sangre de la luz falsa hace que el colgajo de la íntima comprima la luz verdadera, reduciendo su calibre y distorsionando su forma dando lugar a una alteración de la perfusión (Bonow et al., 2013).

Este proceso puede resultar mortal si la sangre que va creando la disección rompe la adventicia y escapa hacia la cavidad pericárdica, pleural o peritoneal, por lo que las disecciones constituyen una urgencia médica y requieren un diagnóstico rápido y preciso en medicina humana (Kumar et al., 2013).

La disección suele propagarse en sentido distal hasta la aorta descendente y sus principales ramas aunque puede hacerlo en sentido proximal (Longo et al., 2012).

La lesión subyacente característica de la disección aórtica es la necrosis quística de la media arterial y a menudo es el resultado de un estrés mantenido sobre la pared aórtica como el que produce la hipertensión arterial. También forma parte del proceso normal

de envejecimiento de la aorta y de enfermedades hereditarias como los síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos de tipo IV entre otros (Farreras et al., 2013).

Las manifestaciones clínicas de la disección dependen principalmente de la porción de la aorta afectada. Las complicaciones más graves tienen lugar cuando las disecciones afectan a la aorta proximal y al cayado aórtico (Kumar et al., 2013). Por este motivo se las clasifica en base a su localización y extensión (Longo et al., 2012). La clasificación más utilizada es la de DeBakey que diferencia tres tipos de disecciones:

- **Tipo I:** cuando el desgarro de la íntima se produce en la aorta ascendente y se extiende hasta la aorta descendente.
- **Tipo II:** la disección afecta sólo a la aorta ascendente y no progresa.
- **Tipo III:** se inicia en la aorta descendente y se propaga hacia distal.

También existe otra clasificación, la de Stanford que incluye a los tipos anteriores y habla de dos tipos de disecciones:

- **Tipo A o proximales:** afectan a la aorta ascendente con o sin extensión a la aorta descendente (tipo I o II de DeBakey respectivamente).
- **Tipo B o distales:** suelen comenzar distales a la arteria subclavia (tipo III de DeBakey). No afectan a la aorta ascendente.

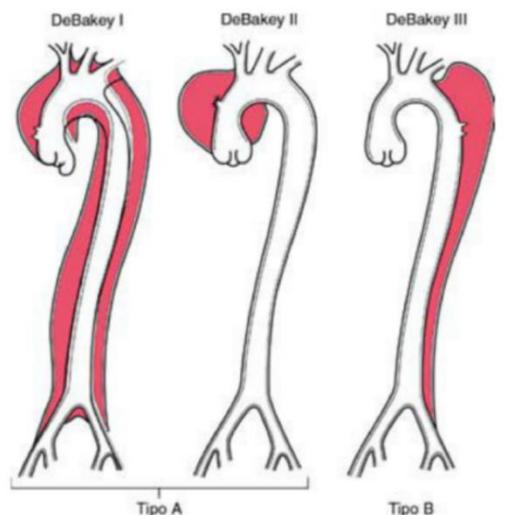


Figura 12. Clasificación de las disecciones (Kumar et al., 2013).

El dolor torácico intenso, súbito y de intensidad constante localizado por encima y por debajo del diafragma es la manifestación clínica más frecuente.

Todas las manifestaciones de la disección aórtica están relacionadas con la compresión de la verdadera luz y de las ramas a las que afecta en su trayecto, así puede dar lugar a numerosos síntomas por oclusión de la circulación cerebral o periférica (sincopes, isquemia renal y cerebral, paraplejas por infarto medular, etc.), (Farreras et al., 2012). Otra manifestación clínica de la disección aórtica es el derrame pleural izquierdo generalmente relacionado con una respuesta inflamatoria (Bonow et al., 2013).

La radiografía de tórax es útil aunque no ofrece hallazgos específicos y debe realizarse porque ayuda en la identificación de otras causas de dolor torácico (Farreras et al., 2012).

El diagnóstico de disección aórtica se corrobora mediante ecocardiografía ya que permite apreciar la íntima desprendida y su movimiento en el interior de la luz arterial y distinguir por su expansión sistólica la verdadera falsa luz (Farreras et al., 2012).

La codificación en color de la señal de Doppler permite apreciar con claridad la entrada y salida del flujo a través del desgarro de la íntima. Este método además de no ser invasivo para el paciente nos permite detectar las complicaciones asociadas (taponamiento pericárdico e insuficiencia aórtica) y la valoración del ventrículo izquierdo (Farreras et al., 2012). La insuficiencia aórtica es una de las características diagnósticas más importantes de la disección aórtica tipo A (Bonow et al., 2013).

Tan pronto como se establezca el diagnóstico debe iniciarse tratamiento médico para disminuir la presión arterial sistémica y la fuerza de eyección del ventrículo izquierdo con la administración de antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos (propranolol, metoprolol, esmolol), de acción breve por vía iv para disminuir la contractilidad cardíaca en conjunto con la adición de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), como el enalapril o de calcio antagonistas como el verapamilo o el diltiazem (Longo et al., 2012).

El tratamiento dependerá de su localización. En el caso de disecciones agudas de la aorta ascendente tipo A y en disecciones complicadas de tipo B, deterioro de grandes ramas aórticas, rotura inminente o dolor continuo se prefiere su corrección quirúrgica con carácter de urgencia (Longo et al., 2012).

La cirugía en medicina humana consiste en la extirpación del colgajo de íntima, la obliteración del conducto falso y la colocación de un injerto o endoprótesis para reperfundir la luz verdadera. Se sugiere la vigilancia ambulatoria de estos pacientes cada seis a doce meses, principalmente si la etiología es el Síndrome de Marfan ya que estos están expuestos a un riesgo elevado de complicaciones después de la disección (Longo et al., 2012).

#### **4.4.4. Variantes de la disección aórtica:**

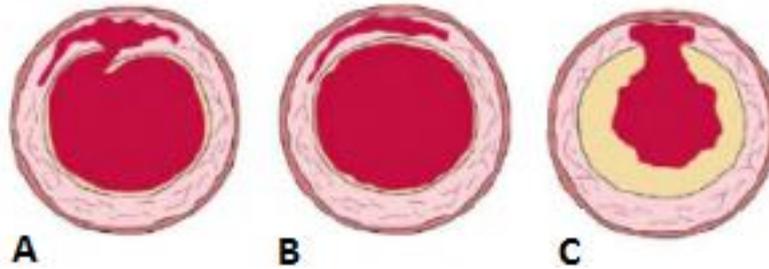
El **hematoma intramural** agudo se piensa que es consecuencia de la rotura de los *vasa vasorum* y pérdida de sangre al interior de la pared de la aorta (Longo et al., 2012). Se produce un hematoma en la capa media de la pared aórtica sin observarse un colgajo de íntima o luz falsa en estudios de imágenes. Son disecciones no comunicantes (Bonow et al., 2013). Muchos de los hematomas surgen en la porción torácica descendente de la misma.

Pueden evolucionar y llegar a la disección así como a la rotura (Longo et al., 2012). Puede estar localizado o extenderse a lo largo de toda la aorta y se clasifican en tipo A y B utilizando el mismo esquema de clasificación que para la disección aórtica clásica (Bonow et al., 2013).

La **úlcer aterosclerótica penetrante** es un proceso en el que una lesión aterosclerótica rompe la lámina elástica interna de la capa media arterial, asociándose frecuentemente con la formación de un hematoma intramural secundario.

Su evolución es incierta, pueden estabilizarse y no extenderse o dar lugar a la formación de pseudoaneurismas, roturas aórticas o aneurismas tardíos (Bonow et al., 2013).

Surgen más bien en las zonas media y distal de la aorta torácica descendente y provienen de enfermedad aterosclerótica extensa (Longo et al., 2012).



**Figura 13. Síndromes aórticos agudos.** A. Disección aórtica clásica B. Hematoma intramural aórtico C. Úlcera penetrante aterosclerótica aórtica (Bonow et al., 2013).

#### **4.5. INSUFICIENCIA VALVULAR AÓRTICA**

La insuficiencia aórtica se define como una deficiente coaptación de las valvas de la válvula aórtica que ocasiona regurgitación de sangre desde la aorta al ventrículo izquierdo durante la diástole (Bastante et al., 2006).

Puede deberse a una alteración intrínseca del aparato valvular (valvulopatía primaria), ser secundaria a una enfermedad de la raíz aórtica que comprometa el cierre de las valvas sigmoideas aórticas o bien deberse a ambas causas. Según su forma de presentación, puede ser aguda o crónica (Bastante et al., 2006).

Las causas valvulares primarias de la insuficiencia aórtica que se describen en medicina humana son las siguientes:

- **Enfermedad reumática (degenerativa):** produce engrosamiento, deformidad y acortamiento de las cúspides valvulares aórticas individuales, cambios que impiden su abertura adecuada durante la sístole y el cierre en diástole (Longo et al., 2012).
- **Endocarditis infecciosa:** en la que la infección puede destruir o perforar una valva o las vegetaciones que se forman pueden interferir con la coaptación adecuada de las cúspides (Bonow et al., 2013). Las valvas aórticas suelen cicatrizar y sufrir retracción durante la evolución del cuadro infeccioso (Longo et al., 2012).
- **Traumatismos:** que provocan una rotura de la porción ascendente de la aorta en cuyo caso la pérdida del apoyo comisural puede causar un prolapso de la cúspide aórtica dando lugar a una insuficiencia aórtica aguda (Bonow et al., 2013).

- **Anomalías Congénitas:** como la válvula bicúspide, la válvula fenestrada, el prolapso de una valva asociado en ocasiones a comunicaciones interventriculares y la estenosis subaórtica membranosa a menudo acompañada de un engrosamiento de las valvas que se vuelven incompetentes (Farreras et al., 2012).

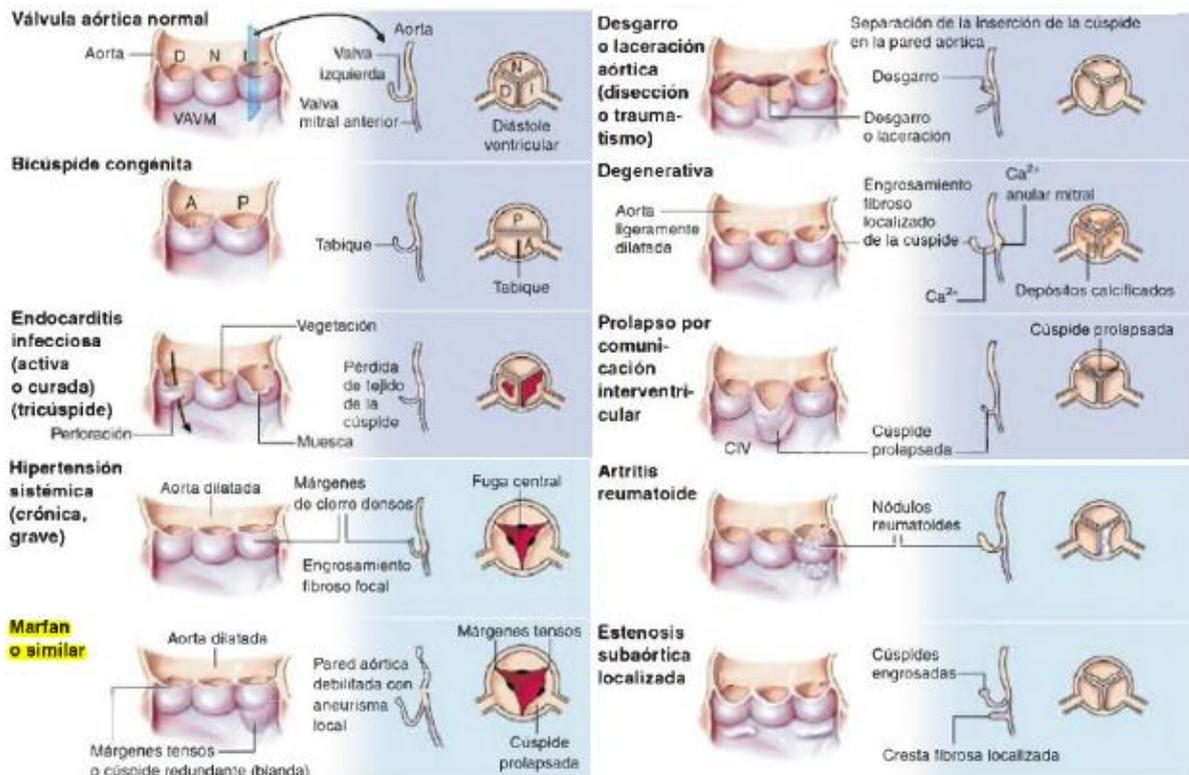


Figura 14. Diagrama de las causas principales que llevan a la Insuficiencia aórtica pura. A, anterior; CIV, comunicación interventricular; P, posterior; VAVM, valva anterior de válvula mitral (Bonow et al., 2013).

La insuficiencia aórtica como se mencionó anteriormente, puede deberse también en su totalidad a una gran dilatación de la aorta, es decir a enfermedad de la raíz aórtica sin afección primaria de las valvas. El ensanchamiento del anillo aórtico hace que las valvas se separen y no coaptan correctamente dando lugar a la insuficiencia (Longo et al., 2012).

La dilatación de la raíz aórtica puede tener también efectos secundarios sobre la válvula aórtica porque la dilatación causa tensión y arqueamiento de las valvas que pueden engrosarse, retraerse y hacerse demasiado cortas para cerrar el orificio aórtico intensificando aún más la insuficiencia (Bonow et al., 2013).

Dentro de este grupo de trastornos responsables de la enfermedad de la raíz aórtica se incluyen:

- **Dilatación idiopática de la aorta**
- **Síndrome de Marfan** asociado o no con la necrosis quística de la media arterial
- **Hipertensión arterial**
- **Ciertas enfermedades de origen autoinmune:** espondiloartritis anquilopoyética y artritis reumatoidea
- **Aneurismas disecantes** por disección retrógrada

Vale destacar que independientemente sea la causa de la insuficiencia aórtica la evolución de la enfermedad va a ser la misma: hipertrofia del ventrículo izquierdo,

dilatación en el anillo de la válvula mitral y a veces una hipertrofia y dilatación de la aurícula izquierda (Bonow et al., 2013).

La regurgitación de sangre desde la aorta al ventrículo izquierdo representa una sobrecarga de volumen para esta cavidad (aumento de la precarga), que en la sístole siguiente debe eyectar mayor cantidad de sangre (Farreras et al., 2012).

El aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo constituye la principal compensación hemodinámica de la insuficiencia aórtica (Longo et al., 2012).

La dilatación del ventrículo permite aumentar su volumen de expulsión sin incrementar el acortamiento de cada unidad contráctil. Por tal motivo una insuficiencia aórtica grave puede cursar con una fracción de eyección normales y con un aumento de volumen y de la presión telediastólica (al final de la diástole en el proceso de llenado ventricular). Esta presión se transmite a la aurícula izquierda y venas pulmonares generando congestión pulmonar (Farreras et al., 2012).

Cuando la función ventricular se deteriora el aumento del volumen telediastólico no es suficiente para elevar el volumen de expulsión y la fracción de eyección se reduce comenzando a aparecer los síntomas. Sin embargo, el gasto cardíaco puede mantenerse en reposo incluso en fases avanzadas de la enfermedad (Farreras et al., 2012).

El gradiente de presión entre la aorta y el ventrículo izquierdo que, dada la incompetencia de la válvula, es responsable de la regurgitación, disminuye progresivamente a lo largo de la diástole. Este fenómeno explica el carácter del soplo diastólico **decreciente** y que se puede apreciar clínicamente (Farreras et al., 2012).

Si la insuficiencia aórtica se establece de forma aguda el ventrículo no tiene tiempo de adaptarse incrementando su distensibilidad y el mayor volumen diastólico se traduce en una mayor presión telediastólica que puede producir insuficiencia cardíaca aguda y edema agudo de pulmón (Bonow et al., 2013).

En cambio la insuficiencia aórtica crónica siempre se acompaña de un considerable engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo (hipertrofia excéntrica), y de un considerable aumento de la demanda de oxígeno miocárdico (Longo et al., 2012).

La insuficiencia aórtica suele ser asintomática durante mucho tiempo, la primera manifestación clínica pueden constituir las palpitaciones que no se traducen necesariamente a la existencia de una arritmia sino que se deben al latido vigoroso que resulta del mayor volumen de sangre eyectado por el ventrículo (Farreras et al., 2012).

Cuando se establece la insuficiencia ventricular izquierda comienzan a aparecer de forma gradual los signos de edema agudo de pulmón: disnea de esfuerzo, ortopnea y disnea paroxística nocturna (Farreras et al., 2012).

Al examen físico podemos apreciar:

- Oscilación de todo el cuerpo y sacudidas de cabeza sincrónicas con los latidos cardíacos (**Signo de Musset**), (Longo et al., 2012).

- Pulso periférico en “**martillo de agua**” saltón hiperquinético con distensión y colapso bruscos de las arterias más accesibles a la inspección en la región cervical (**Pulso de Corrigan o danza arterial de cuello**), (Farreras et al., 2012).
- La palpación del pulso periférico pone de manifiesto un doble latido, dos ondas sistólicas separadas por una muesca (**Pulso Bisferiens**, en latín “golpear dos veces”), (Farreras et al., 2012).
- El volumen de eyección aumentado puede crear un frémito sistólico en la base del corazón que se transmite hacia arriba por las arterias carótidas. En muchos pacientes se palpa un temblor carotideo (Bonow et al., 2013).
- A la palpación el choque de punta del ventrículo izquierdo es intenso y en general se encuentra desplazado lateralmente y hacia abajo (Farreras et al., 2012).
- Se ausculta **soplo diastólico de alta frecuencia silbante y decreciente** (audible con más claridad en el hombre en el cuarto espacio intercostal a lo largo del borde esternal izquierdo). Sin embargo, cuando se ausculta mejor en el borde esternal derecho sugiere que la insuficiencia aórtica se debe a la dilatación aneurismática de la raíz aórtica (Longo et al., 2012). Al principio cuando la regurgitación es ligera no suele prolongarse más allá del primer tercio de la diástole pero en la insuficiencia aórtica grave el soplo puede ser **holodiastólico** (Farreras et al., 2012).

La ecocardiografía es útil para identificar la causa de la insuficiencia aórtica y puede demostrar una válvula bicúspide, un engrosamiento de las cúspides valvulares, anomalías congénitas, prolapsos valvulares, una valva que aletea o una vegetación por endocarditis. Además de la anatomía y movimiento de la valva puede evaluarse el tamaño y la forma de la raíz aórtica. La ecocardiografía Doppler y el Doppler flujo- color son las técnicas no invasivas más sensibles y precisas para el diagnóstico y evaluación de la insuficiencia aórtica ya que detectan fácilmente grados leves de la enfermedad que pueden ser inaudibles a la exploración física. Los estudios seriados permiten determinar la evolución de la misma y su efecto sobre el ventrículo izquierdo a partir del cálculo de los diámetros y volúmenes ventriculares y la fracción de acortamiento así como también las dimensiones de la raíz aórtica y de aorta ascendente (Bonow et al., 2013).

Otras modalidades de evaluación diagnóstica que pueden emplearse son: el Electrocardiograma, la radiografía de tórax y la angiografía (Bonow et al., 2013).

En el electrocardiograma el ritmo es casi siempre sinusal. Aunque en la insuficiencia aórtica leve el registro es normal en los restantes casos pueden observarse signos de crecimiento ventricular izquierdo (onda Q profunda, R alta y T picuda). En estadios más avanzados suele producirse una depresión del segmento ST. El eje eléctrico se desvía a la izquierda y puede haber una prolongación del intervalo PR (Farreras et al., 2012).

En las radiografías de tórax el tamaño cardíaco observado va a depender de la duración y gravedad de la insuficiencia aórtica así como también del estado funcional del ventrículo izquierdo. En la insuficiencia aguda puede haber un aumento mínimo del corazón pero en cambio en la insuficiencia aórtica crónica el ventrículo izquierdo aumenta de tamaño de manera típica en dirección inferior e izquierda y puede

observarse en ocasiones la dilatación de la raíz aórtica (Bonow et al., 2013). Si además existe fallo ventricular izquierdo, los campos pulmonares mostrarán las imágenes características de un edema pulmonar (Farreras et al., 2012).

La angiografía en los humanos se realiza únicamente con vistas a planificar una cirugía para valorar la necesidad de revascularización de las arterias coronarias en el mismo acto quirúrgico y es de utilidad en aquellos casos en los que aún existen dudas de la severidad de la lesión valvular (Bonow et al., 2013).

No hay ningún tratamiento específico que evite la progresión de la enfermedad. Aquellos pacientes asintomáticos y cuyo tamaño cardíaco sea normal no requieren tratamiento pero se deben realizar controles eco cardiográficos del tamaño cardíaco y de la fracción de eyección cada doce o veinticuatro meses. A los pacientes asintomáticos con insuficiencia aórtica crónica grave y con una función del ventrículo izquierdo normal se les debe evaluar a intervalos de aproximadamente seis meses (Bonow et al., 2013).

Si está presente la hipertensión sistémica debe tratarse porque aumenta el flujo regurgitado, para esto se prefiere, en el hombre, el tratamiento con IECAS como el enalapril. Se pueden agregar vasodilatadores si el paciente presenta disnea o intolerancia al ejercicio o fármacos calcio antagonistas como la hidralazina (Longo et al., 2012).

Los  $\beta$  bloqueantes deben utilizarse con precaución, se prefiere no usarlos para no disminuir el gasto cardíaco o la frecuencia cardíaca (Bonow et al., 2013).

Los pacientes con regurgitación aórtica grave pueden responder a los diuréticos intravenosos y vasodilatadores pero la estabilización suele ser de corta duración y está indicada la cirugía de urgencia (Longo et al., 2012).

En aquellos casos en que la regurgitación aórtica es ocasionada por valvulopatía primaria es necesario la implantación de una prótesis valvular (Farreras et al., 2012).

En cambio, cuando la misma es debida a la dilatación aneurismática del anillo y de la aorta ascendente más que por afección valvular primaria podría ser posible reducir la insuficiencia al estrechar el anillo o al extirpar una porción de la raíz aórtica sin la sustitución valvular. La cirugía siempre puede diferirse siempre y cuando el paciente permanezca asintomático y conserve la función normal del ventrículo izquierdo sin dilatación grave de las cavidades cardíacas (Longo et al., 2012).

#### **4.6. CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS MÁS COMUNES EN EL GANADO BOVINO:**

Los defectos cardiovasculares congénitos ocurren en todas las especies pero no son comunes en ninguna (Radostits et al., 2002).

Se definen como cualquier anomalía de la estructura o la función del sistema cardiocirculatorio presente en el momento del nacimiento, aun cuando se descubran mucho más tarde. Suelen deberse a una alteración en el desarrollo embrionario de una estructura normal o la incapacidad de ella para evolucionar más allá de la etapa inicial del desarrollo fetal (Bonow et al., 2013).

La mayoría de los mismos se identifican ya que cursan con un soplo audible característico (Nelson y Couto, 2005).

Los que ocurren con mayor prevalencia en la especie bovina según Radostits et al. (2012), son:

- **Defectos del tabique interventricular** (14%).
- **Tetralogía de Fallot** (10%).
- **Persistencia del foramen oval** (6%).
- **Conducto arterioso persistente** (6%).

Las mismas deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial en animales jóvenes que presenten sintomatología cardiovascular (Radostits et al., 2012).

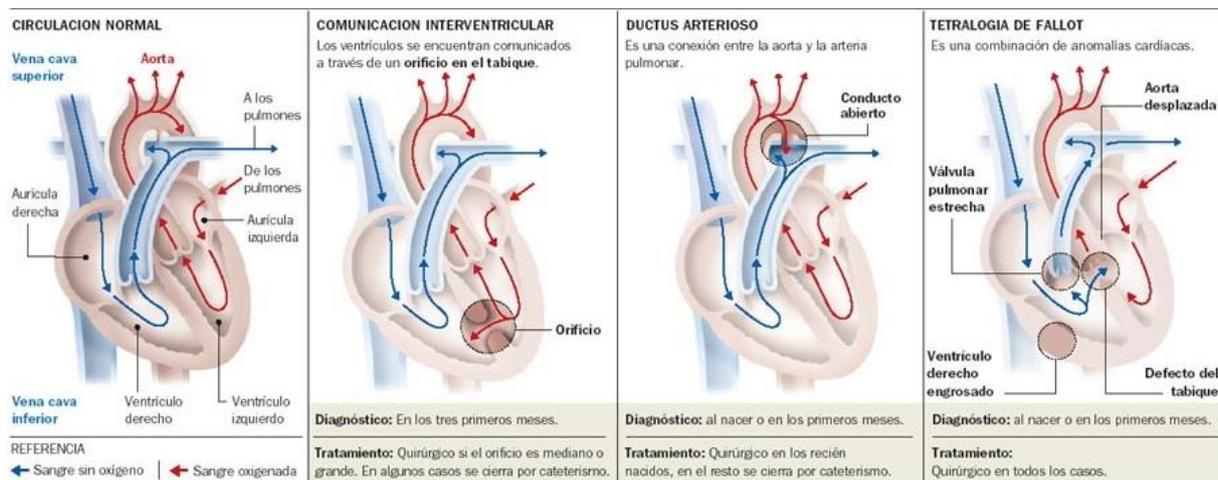


Figura 15. Representación gráfica de las patologías cardíacas congénitas más comunes y sus repercusiones a nivel de la circulación normal (Equipo de Cardiología infantil del FLENI, 2005).

#### 4.6.1. Defectos del tabique interventricular:

Constituyen los defectos cardíacos congénitos más comunes en ovejas, bovinos y equinos (Radostits et al., 2012).

Puede definirse como la comunicación patológica entre ambos ventrículos izquierdo y derecho la cual permite el pasaje de sangre de izquierda a derecha produciendo una sobrecarga de volumen en el ventrículo y aurícula izquierdos (AVEPA, 2007).

Esto lleva a una hipertrofia del ventrículo derecho por sobrecarga de presión, disminuyendo su distensibilidad mientras que el ventrículo izquierdo sufre una hipertrofia por sobrecarga de volumen, ya que se produce un aumento del retorno venoso desde los pulmones hacia el ventrículo izquierdo (Radostits et al., 2012).

Son casi siempre subaórticos y se producen en la parte alta del tabique en su porción membranosa (Radostits et al., 2012).

Cuando existe una comunicación pequeña (menor a cinco mm), la comunicación interventricular se denomina *restrictiva* y la presión del ventrículo derecho es normal, casi no producen consecuencias hemodinámicas (Kliegman et al., 2013).

En casos de defectos grandes el animal puede morir al nacer o mostrar signos clínicos al cabo de semanas o meses de edad. Los signos principales que se observan son: insuficiencia cardíaca congestiva izquierda (estasis de las venas yugulares, edema pre esternal, ascitis), incapacidad para crecer adecuadamente y disnea al ejercicio moderado (Radostits et al., 2012).

A la auscultación se percibe un soplo Holosistólico bilateral que puede escucharse con mayor intensidad en el cuarto espacio intercostal izquierdo y tercer espacio intercostal derecho. No modifica los ruidos cardiacos que normalmente también aumentan de intensidad y con frecuencia se palpa un frémito precordial en ambos lados derecho e izquierdo (Radostits et al., 2012).

Normalmente es más intenso del lado derecho correspondiente con la dirección del flujo desviado (Nelson y Couto, 2005). Es el soplo más sonoro y obvio de todos los detectados (Radostits et al., 2012).

Una de las complicaciones que se puede producir es el *Síndrome o Complejo de Eisenmenger* dado por el incremento significativo de la presión en la arteria pulmonar como consecuencia del aumento de flujo sanguíneo pulmonar. Esta suba de presión suele resultar en cambios estructurales obliterantes y obstructivos dentro del lecho vascular pulmonar que llevan a la inversión del flujo sanguíneo de derecha a izquierda desarrollándose cianosis ya que la sangre no va hacia los pulmones a oxigenarse como debería (Longo et al., 2012). Este síndrome se desarrolla en terneros jóvenes pero también en animales maduros de uno a tres años y debe sospecharse siempre cuando se observa la aparición repentina de cianosis e intolerancia al ejercicio (Radostits et al., 2012).

Debido a la relación anatómica del defecto con la raíz aórtica es posible que se presente una *insuficiencia aórtica* (Belerenian et al., 2001). La turbulencia asociada con el flujo a través de este defecto puede producir cambios secundarios en la región de las cúspides valvulares con el consecuente prolapso de las mismas por falta de sustentación de la raíz aórtica (Radostits et al., 2012).

Los signos radiográficos son variables, si el defecto es grande se va a poder visualizar el agrandamiento del ventrículo izquierdo, tronco pulmonar principal prominente y signos de efusión pulmonar. El electrocardiograma puede ser normal pero a medida que aumenta el cortocircuito izquierda-derecha se vuelve sugestivo de agrandamiento atrial o ventricular izquierdo por la sobrecarga sistólica. (Nelson y Couto, 2005)

La ecocardiografía es la técnica diagnóstica definitiva, revela el tamaño y la localización del defecto así como la magnitud y características del cortocircuito y las repercusiones funcionales del mismo (Nelson y Couto, 2005).

Los pacientes con defectos pequeños a moderados pueden tener un lapso de vida relativamente normal y en ocasiones el defecto se cierra de manera espontánea dentro de los primeros dos años de edad (Nelson y Couto, 2005).

Aquellos que desarrollen una insuficiencia cardíaca congestiva se pueden tratar medicamente con la terapia convencional de diuréticos, IECAS y digitálicos (Belerenian et al., 2001).

El tratamiento quirúrgico es de riesgo elevado y se basa en el cierre del defecto mediante cirugía cardíaca a corazón abierto (Belerenian et al., 2001). En la práctica no se pueden corregir los defectos del tabique ventricular en grandes animales. Hay que destacar que las malformaciones leves pueden producir signos de auscultación llamativos, y salvo que existan signos de insuficiencia cardíaca hay que tener cuidado de no emitir un pronóstico desfavorable en animales de compañía o de cría, pero los mismos no deberían reproducirse nunca (Radostits et al., 2012).

#### **4.6.2. Tetralogía de Fallot:**

Este defecto es casi siempre mortal en animales de granja (Radostits et al., 2012).

Se caracteriza por presentar un gran defecto en el tabique interventricular (que permite un flujo no restrictivo), obstrucción a la salida del ventrículo derecho en su porción infundibular (estenosis pulmonar), dextraposición de la aorta en distinto grado (acabalgamiento aórtico sobre el defecto interventricular) e hipertrofia ventricular derecha (Belerenian et al., 2001).

Suele acompañarse de otras malformaciones: arco aórtico a la derecha, vena cava superior izquierda e insuficiencia aórtica entre otras (Farreras et al., 2012).

Los dos ventrículos presentan una gran comunicación entre sí a través del defecto interventricular y las presiones se igualan (ventrículo único funcional). Los ventrículos se vacían preferentemente a la aorta (cortocircuito venoarterial) o en la arteria pulmonar según sea la importancia de la estenosis pulmonar. Esto es lo que determina las manifestaciones clínicas (Farreras et al., 2012).

Se distinguen tres variedades de tetralogía de Fallot (Belerenian et al., 2001). :

- **Rosada o acianótica:** ligera estenosis con poco impacto hemodinámico, se comporta como una derivación de izquierda a derecha con sobrecarga de volumen de ventrículo izquierdo igual que un defecto de tabique interventricular
- **Clásica o cianótica:** flujo pulmonar reducido y cortocircuito derecha izquierda importante. Cianosis suele ser prominente después del ejercicio (no mejora con oxigenoterapia) y finalmente se puede producir una policitemia con incremento del hematocrito.
- **Extrema:** atresia de la válvula pulmonar y cianosis intensa, todo el gasto del ventrículo derecho es bombeado hacia la aorta. La circulación pulmonar se mantiene gracias a la circulación bronquial

Los animales afectados muestran lasitud y disnea después de un esfuerzo leve como la succión al mamar (Radostits et al., 2012).

Puede no haber soplo pero si se ausculta el más usual es el de la estenosis pulmonar: un soplo eyectivo sistólico en la base izquierda del corazón. Como el defecto septal es grande no produce un soplo audible pero sí en cambio este es restrictivo puede escucharse un soplo en el borde esternal derecho idéntico al que se ausculta en el defecto del tabique interventricular (Belerenian et al., 2001).

A veces puede percibirse además durante la auscultación un frémito más intenso en el tercer o cuarto espacio intercostal (Radostits et al., 2012).

El diagnóstico definitivo se realiza mediante ecografía bidimensional donde se visualiza el defecto septal y la mal posición aórtica. En el electrocardiograma lo más frecuente es ver un patrón de agrandamiento ventricular derecho con desvío del eje a la derecha (Belerenian et al., 2001).

La cirugía paliativa es el tratamiento más indicado por su factibilidad y resultados. Consiste en producir una anastomosis sistémica-pulmonar para incrementar el flujo sanguíneo pulmonar para incrementar el flujo sanguíneo pulmonar y con ello el retorno de sangre oxigenada al ventrículo izquierdo y por lo tanto a la circulación sistémica.

En la práctica no se realiza en grandes animales, frecuentemente la mayoría fallece al nacimiento o poco después de nacer (Belerenian et al., 2001).

#### **4.6.3. Persistencia del foramen oval:**

El foramen oval es un espacio similar a un túnel entre el *septum secundum* suprayacente y el *septum primum* (ambos tabiques del corazón fetal primitivo que subdividen a la cavidad de la aurícula primitiva en dos mitades, una derecha y una izquierda, constituyendo los precursores del tabique interauricular del adulto), (Bonow et al., 2013).

Este foramen se cierra por lo general en las primeras semanas postparto en los bovinos, primero funcionalmente como una válvula y más tarde en forma anatómica por adherencia entre los dos septums (Radostits et al., 2012).

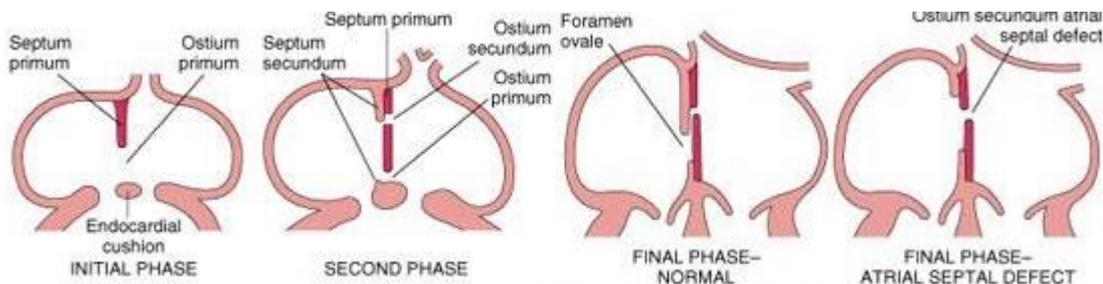
Durante la vida intrauterina es necesario para el paso de sangre a través del tabique auricular fetal. La sangre oxigenada procedente de la placenta llega a la vena cava inferior, atraviesa el foramen oval y entra en la circulación sistémica. En el 25 % se mantiene permeable durante la vida adulta, constituyendo el defecto de comunicación interauricular más frecuente: anomalía de tipo *ostium secundum* (Bonow et al., 2013).

La resistencia relativa de sangre desde las aurículas es superior en el lado izquierdo que en el derecho y si se produce un cortocircuito, este es de izquierda a derecha (Radostits et al., 2012). El grado del cortocircuito depende de tamaño del defecto, de la distensibilidad relativa de los ventrículos izquierdo y derecho, y de las resistencias vasculares relativas en las circulaciones sistémica y pulmonar (Kliegman et al., 2013).

En los defectos muy grandes una cantidad considerable de sangre oxigenada fluye desde la aurícula izquierda a la derecha. Esta sangre se añade al retorno venoso habitual de la aurícula derecha y se bombea desde el ventrículo derecho hacia los pulmones (Kliegman et al., 2013).

La escasez de síntomas en animales lactantes con comunicaciones interauriculares está relacionada con la estructura del ventrículo derecho en las etapas tempranas de la vida, cuando su pared muscular es gruesa y menos distensible, lo que limita el cortocircuito de izquierda a derecha. Cuando el animal se va haciendo mayor y las resistencias vasculares pulmonares disminuyen la pared del ventrículo derecho se va adelgazando y aumenta el cortocircuito de izquierda a derecha a través de la comunicación interauricular (Kliegman et al., 2013).

La gran cantidad de flujo sanguíneo hacia el lado derecho del corazón provoca el aumento de tamaño de la aurícula y el ventrículo derechos y la dilatación de la arteria pulmonar. A pesar del gran volumen de flujo pulmonar, la presión arterial pulmonar puede ser normal, ya que no existen comunicaciones de alta presión entre las circulaciones pulmonar y sistémica (Kliegman et al., 2013). Sin embargo, si existen otras anomalías cardíacas concomitantes y la hipertrofia ventricular derecha se agrava, el cortocircuito puede modificarse de derecha a izquierda y entonces aparecer la cianosis como signo clínico característico (Radostits et al., 2012).



**Figura 16. Embriogénesis de una comunicación interauricular de tipo ostium secundum.** Tome como referencia que la aurícula derecha es la que se localiza a la izquierda del septum primario. FASE INICIAL: el tabique interauricular comienza como un crecimiento del septum primario desde la pared dorsal de la cavidad auricular común hacia el cojinetillo endocárdico en desarrollo. Ambos están separados inicialmente por un espacio denominado ostium primario. SEGUNDA FASE: Se oblitera el ostium primario por la fusión del tabique con el cojinetillo endocárdico y aparece una segunda abertura el ostium secundum en el área central del tabique primario la cual permite el flujo continuo de sangre oxigenada desde la aurícula derecha hacia la izquierda. A medida que aumenta el ostium secundum el septum secundum hace su aparición adyacente al septum primario. FASE FINAL NORMAL: El septum secundum prolifera para formar un espacio: el foramen oval, el cual queda cerrado en su lado izquierdo por un colgajo de tejido procedente del tabique primario que actúa como una válvula unidireccional que permite el flujo de sangre de derecha a izquierda durante la vida intrauterina. FASE FINAL CON DEFECTOS DEL SEPTO ATRIAL: El septum secundum no aumenta de tamaño lo suficiente para cubrir el ostium secundum y el foramen oval queda funcional estableciéndose una comunicación interauricular de tipo ostium secundum (Kumar et al., 2008).

El animal suele presentarse asintomático salvo que el defecto sea de dimensiones importantes. Los signos clínicos si se presentan suele ser bastante sutiles (Radostits et al., 2012).

Se puede auscultar en la base del corazón un soplo sistólico de eyección de intensidad moderada y generalmente bilateral que se debe al incremento de flujo a través del infundíbulo de salida del ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar (Kliegman et al., 2013).

Electrocardiográficamente es frecuente observar signos de crecimiento de ventrículo derecho. Los hallazgos mediante radiografía de tórax son variables porque no siempre se observan en casos leves. Muestra diversos grados de aumento de tamaño de la aurícula y ventrículo derechos según el tamaño del cortocircuito y la arteria pulmonar va a estar aumentada al igual que la trama vascular pulmonar (Kliegman et al., 2013).

La ecocardiografía es el examen colateral de elección para visualizar el defecto interauricular y llegar al diagnóstico definitivo (Kliegman et al., 2013).

#### **4.6.4. Conducto arterioso persistente:**

Esta anomalía se produce al no cerrarse el conducto arterioso después del nacimiento (Radostits et al., 2012).

Este conducto es un vaso sanguíneo muscular que deriva del sexto arco aórtico primitivo y conecta la arteria pulmonar izquierda proximal con la aorta descendente, en un punto inmediatamente distal a la arteria subclavia izquierda (Bonow et al., 2013).

Durante la etapa fetal este es el encargado de transportar sangre sin oxigenar del ventrículo derecho a través de la aorta descendente hasta la placenta donde la sangre se oxigena, ya que los pulmones se encuentran colapsados durante esta etapa. Poco después del parto se produce el cierre funcional del mismo por vasoconstricción del músculo liso posiblemente debido a la inhibición de la liberación local de prostaglandinas como consecuencia del aumento de la tensión de oxígeno arterial. A los dos días después del nacimiento comienza a degenerarse y es reemplazado por tejido fibroso quedando únicamente como un ligamento elástico produciéndose el cierre anatómico (Bonow et al., 2013).

En condiciones normales después del nacimiento el aumento de la resistencia sistémica es muy importante, lo que hace que la presión aórtica supere a la presión en la arteria pulmonar durante todo el ciclo cardiaco. Esto ocasiona que si se produce un defecto en el cierre del conducto la sangre se desvíe a través de él desde la aorta descendente hacia la arteria pulmonar. Esta comunicación izquierda a derecha ocasiona una sobrecarga de volumen de la circulación pulmonar, atrio y ventrículo izquierdos (Nelson y Couto, 2005).

Si el defecto es pequeño puede determinar consecuencias hemodinámicas leves, ya que el ventrículo izquierdo puede adaptarse con una cuota de *shunt* pequeña, pudiendo compensar mejor mediante una hipertrofia excéntrica (AVEPA, 2007).

Estos pacientes pueden vivir incluso años asintomáticos, pero la sobrecarga de volumen crónica determina una progresiva remodelación miocárdica provocando con el tiempo una disfunción diastólica y sistólica, un aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo que conlleva la formación de congestión venosa y edema pulmonar (AVEPA, 2007).

Los pacientes con conducto arterioso persistente suelen presentar pulsos arteriales hiperquinéticos, saltones o en martillo (rápida elevación durante la sístole y caída rápida en diástole), debido a que la presión sistólica está aumentada por la sobrecarga de volumen y la diastólica disminuida por la pérdida de presión a través del conducto arterioso (Nelson y Couto, 2005).

La auscultación pone en evidencia un soplo sistólico-diastólico continuo típico descrito como **“de maquinaria de vapor”** (AVEPA, 2007).

La intensidad del soplo crece y decrece con cada ciclo debido a los efectos de los cambios de presión normal en el flujo de sangre (Radostits et al., 2012).

El punto de máxima intensidad se localiza en la base del corazón dorsalmente al foco pulmonar (AVEPA, 2007).

La alteración electrocardiográfica más frecuente es un aumento de la amplitud de la onda R por la marcada sobrecarga del ventrículo izquierdo (AVEPA, 2007).

La ecografía se utiliza para verificar el diagnóstico ya que permite determinar la forma y tamaño del conducto arterioso así como descartar otros defectos coexistentes que deben ser incluidos en el diagnóstico diferencial como la insuficiencia aórtica. Los signos ecocardiográficos frecuentes incluyen hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo, dilatación de la aurícula izquierda de aorta descendente y arteria pulmonar, además de una fracción de acortamiento disminuida (AVEPA, 2007).

El tratamiento adecuado consiste en el cierre quirúrgico completo del conducto, tan pronto como sea diagnosticado (Radostits et al., 2012).

#### **4.7. TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL TEJIDO CONJUNTIVO**

Se consideran enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo a aquellas que afectan a los tejidos conjuntivos del organismo como el hueso, la piel, el cartílago, los vasos sanguíneos y las membranas basales. Se caracterizan por ser enfermedades genéticamente heterogéneas ya que mutaciones diferentes pueden producir trastornos clínicamente similares (Longo et al., 2012).

La identificación de las causas de estos trastornos pone en relieve la participación estructural relevante de las proteínas componentes de la matriz extracelular del tejido conjuntivo (el colágeno, la fibrilina y la elastina), así como también defectos inesperados en otras proteínas y enzimas que participan en la señalización celular y el procesamiento proteico (Longo et al., 2012).

Las tres grandes categorías de enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo descritas en la especie bovina son: **La Osteogénesis Imperfecta, el Síndrome de Ehlers Danlos y el Síndrome de Marfan.**

##### **4.7.1. Osteogénesis imperfecta:**

La característica central de la misma es la disminución intensa de la masa ósea que hace al hueso quebradizo y lo predispone a distintos tipos de fracturas. A menudo se acompaña de escleróticas azules, anormalidades dentales, laxitud articular, pérdida auditiva progresiva así como también de antecedente familiar positivo (Longo et al., 2012).

En los animales domésticos es una enfermedad rara que fue descrita en corderos y terneros. En la especie bovina se han registrado casos únicamente en dos razas: Charolais y Holstein-Friesian (Agerholm et al., 1994).

Existen VIII variantes o tipos diferentes de osteogénesis imperfecta según la sintomatología presentada y su grado de gravedad clínica. El espectro clínico varía desde las formas leves con pocas fracturas hasta la forma letal con múltiples fracturas intrauterinas y muerte. El tipo I es la forma más leve y la más común (Farreras et al., 2012).

Se debe mayormente a mutaciones que afectan los genes COL1A1 y COL1A2 que codifican para las cadenas  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  que conforman el colágeno tipo I constituyente de la mayor parte de las proteínas de la dermis, los ligamentos, los tendones y el hueso mineralizado. Siendo las mutaciones que afectan a la cadena  $\alpha 2$  las que producen los fenotipos más graves de la enfermedad (Longo et al., 2012).

Los terneros afectados presentan una apariencia típica que consiste en múltiples fracturas, hiperlaxitud articular general, xifoescoliosis, flexión bilateral y simétrica de ambas articulaciones tibio metatarsianas de la región del corvejón. Las luxaciones o subluxaciones así como también las hemorragias agudas intra y peri articulares que se producen son propiciadas por la debilidad y adelgazamiento de los ligamentos, tendones y de las cápsulas articulares que presentan estos animales (Agerholm et al., 1994).



Figura 17. Caso típico de Osteogénesis Imperfecta en bovinos (Agerholm et al., 1994).

Las fracturas a menudo afectan las porciones distales de los miembros, costillas y huesos mandibulares. Muchas de las mismas se producen durante la etapa fetal, mientras el animal se encuentra aún en el útero (Agerholm et al., 1994).

No se observan fracturas dentarias, pero si ocurren alteraciones a nivel de la formación de la dentina que los recubre. Los dientes pueden observarse de color ámbar, amarillo-marrón o un azul translúcido característico por deficiencia de dentina la cuál es rica en colágeno tipo I (Longo et al., 2012).

No se presentan lesiones en piel pero si se observa la coloración azulada característica de las escleróticas oculares que se debe posiblemente a la delgadez de las capas de colágeno de la esclerótica que permite visualizar las capas subyacentes de la coroides (Agerholm et al., 1994).

El diagnóstico se establece con base en los criterios clínicos, casi siempre basta con la presencia de fracturas acompañadas de escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta o antecedentes familiares de la enfermedad.

Es importante considerar en el diagnóstico diferencial todo trastorno capaz de producir fracturas patológicas como por ejemplo la carencia de fósforo u otros minerales (Longo et al., 2012).

#### **4.7.2. Síndrome de Ehlers –Danlos:**

Constituido por un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo debidas a defectos de los colágenos tipo I, tipo III y tipo V y que se caracterizan por ocasionar tanto alteraciones cutáneas como hiperlaxitud articular (Farrerras et al., 2012). Ha sido reportado en los humanos pero también en bovinos, ovinos, caninos, felinos y visones (Tajima et al., 1999).

Se subdivide en diez tipos diferentes siguiendo criterios clínicos (magnitud de las alteraciones cutáneas, articulares y de otros tejidos), genéticos (modo de herencia), moleculares y bioquímicos (Longo et al., 2012).

- **EDS clásico (EDS I y EDS II):** es la forma más común. En el humano se caracteriza por una piel aterciopelada, frágil e hiperextensible que se acompaña de hipermovilidad articular. La hiperextensibilidad de la piel es tan exagerada que a este trastorno se lo conoce también como síndrome del “hombre de goma”. Puede lesionarse muy fácilmente con la formación frecuente de hematomas y la cicatrización generalmente está demorada (Longo et al., 2012).  
Se transmite de forma autosómica dominante y se debe a mutaciones que afectan los genes COL5A1 y COL5A2 que codifican el colágeno de tipo V (colágeno menor que se encuentra asociado al colágeno de tipo I), (Farreras et al., 2012).
- **EDS III o TIPO LAXITUD ARTICULAR:** en este tipo los signos de hipermovilidad articular son más prominentes que los cutáneos (Farreras et al., 2012). Se transmite de forma autosómica dominante y se debe a mutaciones que afectan el gen TNXB que codifica la Tenascina X (otro componente menor del tejido conjuntivo que al parecer regula el ensamblaje de las fibras de colágeno), (Longo et al., 2012).
- **EDS TIPO IV o VASCULAR:** se debe a una alteración de la estructura de la cadena pro- $\alpha$  del colágeno tipo III (Farreras et al., 2012). Los vasos sanguíneos como la aorta y los intestinos son especialmente ricos en este tipo de colágeno (Kumar et al., 2013). Puede manifestarse por muerte súbita debido a la rotura de algún vaso importante o de alguna víscera hueca. La piel es delgada, translúcida y vulnerable a los traumatismos también con equimosis extensas. Estas personas tienen una apariencia facial característica: cara triangular, ojos hundidos, labio superior fino y pérdida de grasa facial (Longo et al., 2012).  
Es el tipo más grave, se transmite por forma autosómica dominante y es causado por mutaciones que afectan el gen COL3A1 que codifica el colágeno tipo III (Farreras et al., 2012).
- **EDS TIPO VI o XIFOESCOLIÓTICO:** se caracteriza por escoliosis, fragilidad ocular y deformidad crónica de la córnea. Además de las manifestaciones clásicas del EDS tipo I se agrega la hipotonía muscular grave después del nacimiento, xifoescoliosis progresiva, osteopenia y a veces rotura del globo ocular y de grandes arterias (Longo et al., 2012).  
Se transmite de forma autosómica recesiva y se debe a mutaciones en el gen que codifica la enzima lisil-hidroxilasa necesaria para la hidroxilación de la lisina durante la síntesis de colágeno. La hidroxilisina es esencial para la formación de enlaces cruzados en las fibras de colágeno por lo que una deficiencia de esta proteína va a dar como resultado la formación de un colágeno carente de estabilidad normal (Kumar et al., 2013).
- **EDS TIPO VIIa, VIIb o ARTROCALÁSICO y TIPO VIIc o DERMATOSPARAXIS:** se debe a mutaciones de la secuencia de aminoácidos que hacen al procolágeno tipo I resistente a la escisión mediada por la procolágeno N-proteinasa (tipo VIIa, VIIb) o por mutaciones que disminuyen la actividad de dicha enzima (tipo VIIc), como consecuencia se van a formar

cadena  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  estructuralmente anormales. El EDS artrocalásico se transmite de forma autosómica dominante y es difícil de distinguir del EDS tipo III ya que causa también hipermovilidad articular. La dermatosparaxis en cambio se transmite de forma autosómica recesiva y se observan signos cutáneos preferentemente (Longo et al., 2012). Esta última fue reportada en bovinos por Colige et al. (1999).

- **EDS TIPO VIII:** variedad periodontal del EDS caracterizada por periodontitis con pérdida prematura de dientes permanentes y lesiones cutáneas características. Su mecanismo de transmisión se desconoce (Longo et al., 2012).

En cuanto a los otros tipos de EDS hallados aún se cuestiona su separación en distintas clases, al ser este un síndrome tan heterogéneo hay muchos signos y síntomas que se superponen y otros que no y por lo tanto no pueden adscribirse a ninguno de los tipos definidos anteriormente así como también no pueden definirse claramente otras categorías cuando no se conocen con certeza sus mecanismos de herencia (Steinmann et al., 2002).

Existe una variante de EDS a mencionar (**EDS progeroide**), reportada en pacientes humanos, causada por mutaciones a nivel de los proteoglicanos de dermatán sulfato, uno de los mayores componentes de los glucosaminoglucanos de la dermis, la cual fue descrita en la especie bovina por Tajima et al. (1999).

Los bovinos con este defecto exhiben retraso en la cicatrización de heridas, piel frágil e hiperextensible al igual que en el EDS clásico (Tajima et al., 1999).

Es decir que exhiben las mismas características que el EDS clásico pero a diferencia del mismo la síntesis de colágeno se encuentra dentro de los límites normales. Por el momento se desconoce su mecanismo de herencia pero se sabe que se produce por mutaciones a nivel del gen B4GALT7 el cual codifica para la enzima galactosiltransferasa 7 clave para la adición de cadenas de glucosaminoglucanos a los proteoglicanos de dermatán sulfato (Longo et al., 2012).



Figura 18. Piel hiperextensible de la pared torácica izquierda de un ternero afectado con una de las variantes del síndrome de Ehlers Danlos (Tajima et al., 1999).

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en criterios clínicos ya que los análisis bioquímicos y genéticos para los defectos moleculares conocidos de EDS son difíciles y prolongados para hacerlos rutinariamente. Hay que tener en cuenta que al igual que ocurre con las demás enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo existe gran variabilidad de signos clínicos entre integrantes de una misma familia portadores de la misma mutación. Muchas veces los pacientes que presentan múltiples fracturas son difíciles de distinguir de la osteogénesis imperfecta (Longo et al., 2012).

#### **4.8. SINDROME DE MARFAN**

El síndrome de Marfan (SMF), es un trastorno hereditario autosómico dominante del tejido conjuntivo causado por mutaciones en el gen FBN1 que codifica la Fibrilina 1, proteína esencial para la correcta función del tejido de sostén del organismo (Potter et al., 1993; Potter y Besser, 1994; Robinson y Godfrey, 2000; Collod-Béroud y Boileau, 2002; Robinson y col, 2002; Judge y Dietz, 2005; Singleton et al., 2005; Hirano et al., 2011).

Se hereda con carácter autosómico dominante, es decir con un 50% de probabilidad de transmitirlo a la descendencia y con una marcada variabilidad en la manifestación de los signos tanto dentro como entre las familias afectadas.

En 1990, Hollister et al., usando anticuerpos monoclonales anti-fibrilina 1 reportó las anomalías en el sistema microfibrilar que daban lugar al SMF. Relaciona a la fibrilina 1 como el principal componente de la matriz extracelular presente en todos los tejidos con manifestaciones fenotípicas de la enfermedad. Al año siguiente el gen FBN1 que la codifica fue clonado, pudiéndose describir de esta manera las primeras dos mutaciones que lo ocasionaban en la especie humana.

Desde entonces se han identificado ya más de 1700 mutaciones en el gen FBN1 relacionadas con el SMF humano, se han identificado otros genes relacionados con el mismo y se han diferenciado en base a otros genes implicados fenotipos muy similares con los que es necesario realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial (Barriales-Villa et al., 2011).

Aunque existen algunas variaciones entre especies el curso clínico y la patogenia del síndrome bovino imita fuertemente al síndrome humano (Parsons et al., 1992; Potter et al., 1993; Potter y Besser, 1994). Se caracteriza por una triada de manifestaciones que asientan principalmente en sistema cardiovascular, esquelético y ocular (Parsons et al., 1992; Besser y col., 1990; Potter y Besser, 1994; Singleton y col., 2005).

##### **4.8.1. La Fibrilina 1**

La Fibrilina-1 es una glicoproteína de gran tamaño (350 KDa), de la matriz extracelular principal componente de las microfibrillas finas (8-10 nm), que constituyen el soporte estructural del tejido conjuntivo elástico (Ross y Pawlina, 2012).

Durante las etapas iniciales de la elastogénesis, las microfibrillas de la fibrilina 1 se utilizan como sustratos para el armado de las fibras elásticas. Las microfibrillas se forman primero y la elastina se deposita luego sobre la superficie de las mismas.

Estas microfibrillas de fibrilina asociadas con la elastina desempeñan un papel importante en la organización de la misma en fibras elásticas. La falta de microfibrillas de fibrilina durante la etapa de elastogénesis resulta en la formación de láminas o membranas de elastina en lugar de dichas fibras (Ross y Pawlina, 2012).

Los principios a partir de los cuales las microfibrillas aportan elasticidad al tejido y su ensamblaje biosintético aún se encuentran en investigación (Longo et al., 2012).

Son especialmente abundantes en la piel, vasos sanguíneos, ligamentos y zónulas ciliares del cristalino, siendo estos los tejidos más afectados por el síndrome (Kumar et

al., 2006; Sakai et al., 1986; Potter et al., 1993). Estudios de inmunofluorescencia demostraron una amplia distribución en el estroma corneal bovino y en la membrana de Descemet, en los glomérulos renales, en los bronquiolos y tejido conectivo alveolar (Sakai y col., 1986).

Las fibrilinas contienen un gran número de dominios similares al factor de crecimiento epidérmico (EGF), intercalados con dominios ricos en cisteína que también se encuentran en las proteínas latentes de unión al factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Esta es fundamental en cuanto a la limitación de la activación de los mismos (Kaartinen y Warburton, 2003). Las TGF- $\beta$  proteínas capaces de inducir diversos eventos celulares: señalización, proliferación, detención del ciclo celular y deposición de matriz extracelular (Kodolitsch y Robinson, 2007). Cambios en los mismos pueden conducir a diversos fenotipos del Síndrome de Marfan (Neptune et al., 2003; Yuan y Jing, 2010).

#### **4.8.2. Genética del Síndrome de Marfan**

La mayoría de los pacientes diagnosticados de síndrome de Marfan presentan mutaciones en el gen de la fibrilina 1 (FBN1). Sin embargo, hay una pequeña proporción de pacientes en los que se han detectado mutaciones en los genes TGBR 1 y 2 (receptores del factor de crecimiento transformante  $\beta$ ), (Barriales-Villa y col., 2011). El gen FBN1 está altamente fragmentado y consta de al menos 65 exones. Se estima que abarca unos 235 kb de ADN genómico (Robinson y col., 2002).

En el humano fue identificado por Kainulainen et al. (1990) en el brazo largo del cromosoma número 15. En los bovinos éste fue localizado en el cromosoma 10 (Tilstra y col., 1994; Thue y Buchanan, 2003).

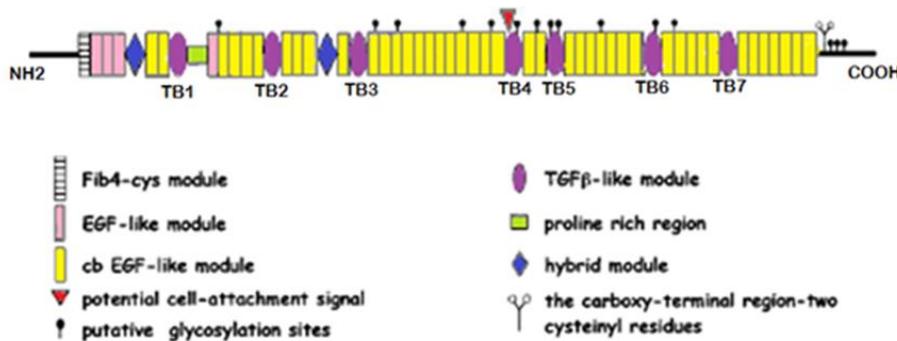
Es transcrito en un ARN mensajero de 10Kb que codifica una proteína de 2871 aminoácidos, la profibrilina 1, la cual se divide en un péptido señal para la secreción extracelular y cinco dominios estructurales diferentes (A-E), (Robinson y Godfrey, 2000; Collod-Bérout y Boileau, 2002). Su estructura primaria revela una proteína altamente repetitiva. Los dominios B y D están compuestos por varios motivos repetidos los cuales se dividen en tres grupos o módulos basados en la homología de sus secuencias (Robinson y Godfrey, 2000; Collod-Bérout y Boileau, 2002).

- **Módulo similar a EGF:** Presenta 47 motivos repetidos homólogos al factor de crecimiento epidérmico (*EGF-like motif*), de los cuales 43 incluyen la secuencia consenso para la unión al calcio (*cb EGF-like motif*), ion muy importante en la estabilidad del dominio y que confiere una mayor resistencia a la degradación proteolítica frente a elastasas, tripsina, metaloproteinasas de matriz y otras endoproteinasas (Downing y col., 1996).  
Cada uno de los motivos homólogos al factor de crecimiento epidérmico contiene 6 residuos altamente conservados de cisteína que forman tres puentes disulfuro (entre C1 y C3, entre C2 y C4 y entre C5 y C6), dando lugar a la estructura implicada en la unión al calcio (Singleton y col., 2005).
- **Módulo similar a proteínas de unión a TGF $\beta$ 1:** Presenta 7 motivos homólogos a la proteína de unión a los factores de crecimiento  $\beta$ 1 (*TGF $\beta$ -like motif*), que se intercalan entre los anteriores. Este módulo parece estar limitado a proteínas que se localizan en la matriz fibrilar (fibrilinas y proteínas latentes de unión al factor

de crecimiento transformante  $\beta 1$  o LTBPs). Ninguna función se le ha atribuido aún sin embargo evidencias sugieren que estos motivos serían mediadores de interacciones específicas proteína-proteína.

- **Módulo híbrido:** Consta de dos motivos (*Fib motif*) constituidos por aproximadamente 65 aminoácidos los cuales combinan características de los módulos anteriores.

Finalmente, la proteína contiene tres regiones únicas: una región rica en prolina (*proline rich region*), que podría actuar como una región bisagra y los dominios amino (N), y carboxi terminales (C). Estas regiones terminales presentan dos características destacadas: la presencia de un número par de residuos de cisteína y la presencia de la secuencia consenso básica para ser procesada por enzimas de tipo Furina.



**Figura 19. Dominio estructural de la fibrilina 1.** Los dominios pueden considerarse como unidades elementales de la estructura proteica. Están constituidos por segmentos de una cadena peptídica que se pliegan de forma independiente para constituir la estructura terciaria de dicha proteína. Cada dominio se compone de diferentes motivos los cuales tienen funciones específicas y representan la combinación de varias unidades simples de estructura secundaria que se organizan con una geometría específica. La fibrilina 1 contiene 47 motivos similares al factor de crecimiento epidérmico (EGF-like motif) de los cuales 43 presentan adicionalmente una secuencia consenso para la unión al calcio y se denominan motivos cb EGF-like. Tramos de hasta 12 motivos cbEGF-like repetidos en tándem son interrumpidos por otros dos tipos de módulos que también se repiten: el módulo de proteínas latentes de unión al factor de crecimiento transformante  $\beta 1$  (TGF  $\beta$ -like motif) y el módulo híbrido (Fib motif) el cual es una combinación entre el cb EGF-like motif y TGF  $\beta$ -like motif (Robinson y Godfrey, 2000; Collod-Bérout y Boileau, 2002).

Cuando el gen FBN1 fue clonado, un segundo gen que compartía alto grado de homología fue identificado y localizado en el cromosoma 5 en los humanos y se denominó FBN2 el cual codifica para la proteína Fibrilina 2.

Este gen ha sido asociado con otro síndrome que comparte algunas características con SMF: **ARACNODACTILIA CONTRACTURAL CONGÉNITA.**

También es un desorden autosómico dominante pero puede diferenciarse de SMF ya que sus manifestaciones clínicas son esencialmente músculo-esqueléticas: hábito marfanoides, arnodactilia (dedos anormalmente largos y delgados), camptodactilia (limitación de la extensión y deformidad de la articulación interfalángica de cualquier dedo), pabellones auriculares anormales (orejas arrugadas y contracturas de flexión múltiples en codos, rodillas y dedos así como también hipoplasia muscular especialmente a nivel de los músculos gastrocnemios en humanos (Robinson y Godfrey, 2000).

#### 4.8.3. Mutaciones del gen FBN1 en el Síndrome de Marfan

Hasta el momento, se han descrito dos mutaciones en el citado gen para la especie bovina y como ya se mencionó anteriormente más de 1700 en la especie humana.

Tres categorías de mutaciones han sido descritas (Collod-Bérout y Boileau, 2002). :

- **Mutaciones con cambio de sentido o de sentido erróneo** (*missense mutations*): representan el 65% de las mutaciones detectadas hasta el momento. La mayoría afectan uno de los 43 motivos cbEGF de la fibrilina 1. Consisten en la sustitución de uno de los seis residuos de cisteína altamente conservados o pueden afectar los residuos de la secuencia consenso para la unión al calcio (Robinson et al., 2002). Aquellas mutaciones que se dan sobre los residuos de cisteína provocan la disrupción de uno de los tres puentes disulfuro de los dominios cbEGF afectados y probablemente causen un mal plegamiento del dominio con efectos secundarios perjudiciales en la estructura global de la fibrilina o de las microfibrillas (Downing et al., 1996). En cambio, las que afectan los residuos de la secuencia consenso pueden reducir la afinidad de unión al calcio de los dominios cbEGF afectados lo cual podría llevar a la desestabilización entre dos dominios cbEGF consecutivos (Kettle et al., 1999).
- **Pequeñas inserciones o deleciones, mutaciones que causan una traducción o terminación prematura**: representan el 20% de todas las mutaciones reportadas. Ya sean mutaciones sin sentido (*nonsense*), o mutaciones del marco de lectura (*frameshift*), ambas desarrollan un codón de terminación prematuro en el ARN mensajero transcrito lo que generalmente lleva a la producción de un producto proteico incompleto (Robinson et al., 2002).
- **Mutaciones que omiten exones en el sitio de empalme** (*exón-skipping mutations*): son mutaciones que ocurren en determinados sitios conservados de *splicing* (empalme), y pueden causar una gran variedad de errores en el proceso de corte y empalme de los exones, fundamental para el procesamiento del ARN mensajero precursor en ARN mensajero maduro. Constituyen el 12% del total de mutaciones identificadas y pueden causar: la omisión de la totalidad de exones en dichos sitios, la activación de sitios de empalme crípticos y la retención de intrones los cuales deben ser eliminados durante este proceso. La mayoría de estas mutaciones preservan el marco de lectura y producen monómeros de fibrilina más cortos que son capaces de formar microfibrillas pero que se alinean de forma defectuosa (Robinson et al., 2002).

En los bovinos se han identificado hasta la fecha dos tipos de mutaciones:

La primera mutación fue identificada en el exón 29 del gen FBN1. Constituye una mutación de sentido erróneo que da origen a una fibrilina-1 anormal la cual lleva a una formación microfibrilar defectuosa.

Se producen cambios en el cuarto residuo de cisteína sustituyéndose un ácido glutámico por una lisina de la secuencia consenso para la unión al calcio, la cual forma parte del módulo homólogo al factor de crecimiento epidérmico (cbEGF) motivo número 15 (Singleton y col., 2005).

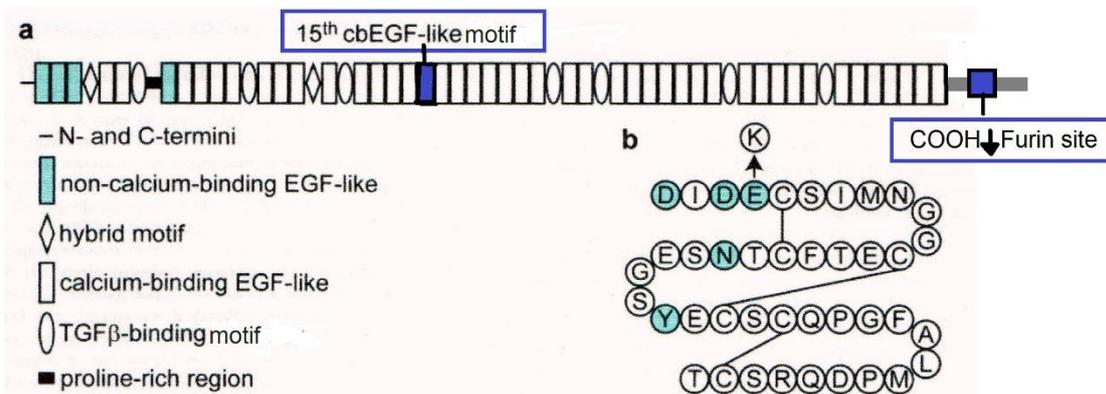
El toro que engendró los terneros con síndrome de Marfan tenía mosaicismo en la línea germinal para esta mutación, evento genético sorprendentemente raro de encontrar en casos humanos con SMF. Esto es probablemente debido al resultado de las prácticas de cría de la industria de terneros donde un único toro tiene múltiples descendientes, por lo tanto, si se presenta mosaicismo germinal para una mutación aún en bajos niveles hay una amplia oportunidad para manifestarse en múltiples terneros. Podría ser que este tipo de evento genético sea más común de lo esperado pero subestimado

debido a la relativamente escasa descendencia que los humanos producen (Singleton et al, 2005).

La segunda mutación descrita recientemente se localiza en el intron 64 en el sitio aceptor de *splicing* post-furina de la secuencia de la región C-terminal del gen FBN1 que causa una supresión de una base (G-A) creándose un codón terminal prematuro. Esta mutación afecta el ensamblaje de las microfibrillas debido a que se produce la formación de una fibrilina más corta.

Las anomalías halladas incluían menor peso corporal, falanges proximales largas, alteraciones en las pezuñas, dificultad para mantenerse en estación, opacidad de cristalino, deformaciones en la columna y pausas entre los sonidos cardiacos.

Al no detectarse en los bovinos portadores de dicha mutación las manifestaciones anatómicas e histopatológicas específicas descritas en el Síndrome de Marfan le denominaron a esta patología Enfermedad similar al Síndrome de Marfan (Hirano y col., 2011).



**Figura 20. a. Mutaciones de la Fibrilina 1 descritas en la especie bovina.** La primera se describió a nivel del exón 29 del gen FBN1 que afecta el motivo número 15 del módulo homólogo al factor de crecimiento transformante que presenta la secuencia consenso para la unión al calcio (Singleton et al, 2005). La segunda ocurre en el intron 64 en el sitio aceptor de *splicing* post-furina de la secuencia de la región C-terminal del gen FBN1 (Hirano y col., 2011). **b. Ilustración de uno de los motivos cb EGF like mostrando la distribución de la mutación descrita a nivel del exón 29.** Este exón codifica 41 aminoácidos de los cuales los que están evolucionariamente conservados son los que se involucran con la unión al calcio (sombreados en azul) y con la formación de puentes disulfuro (indicados con líneas conectoras). La mutación se presentó en la posición 1200 y se evidenció una sustitución de un ácido glutámico por una lisina (indicado con una flecha) con lo que se interrumpe la unión al calcio en este motivo (Singleton y col., 2005).

#### 4.8.4. Correlaciones genotipo-fenotipo

La evidencia disponible sugiere la existencia de algún grado de correlación genotipo-fenotipo para al menos un subconjunto de mutaciones que podrían explicar las grandes variaciones fenotípicas encontradas. Estas variaciones podrían ser explicadas según el lugar donde se localizan las mutaciones a lo largo del gen FBN1.

Por ejemplo, si las mutaciones se localizan en los **exones del 24 al 32** se dan las formas de síndrome de Marfan más severas (Síndrome de Marfan Neonatal), con muertes prematuras por ruptura de aorta o arteria pulmonar.

Mientras que cuando ocurren en los **exones 59 al 65** y en el **codón terminal** se asocian con un Síndrome de Marfan leve sin la presencia de dilatación aórtica (Robinson et al., 2002).

Mutaciones por sustitución de residuos de cisteína así como también mutaciones a nivel de la secuencia consenso para la unión al calcio pueden causar tanto formas severas de SMF como fenotipos leves sin afección cardiovascular. Sin embargo, la presencia de luxación de cristalino parece ser mayor en pacientes que tienen mutaciones del tipo *miss sense* por la sustitución de residuos de cisteína. (Robinson et al., 2002).

Casos severos de mutaciones que causan codones de terminación prematuros se asocian con signos clínicos leves que interesan al sistema cardiovascular e incluyen: miopía, prolapso válvula mitral, dilatación de raíz aórtica sin disección y anomalías de la piel y músculo-esqueléticas (Dietz et al., 1993).

Finalmente, aquellas mutaciones que omiten exones en el sitio de empalme están asociadas con fenotipos severos de la enfermedad e incluyen el SMF neonatal (Robinson et al., 2002).

#### **4.8.5. Fisiopatología del Síndrome de Marfan**

Aunque el SMF se conoce hace más de una década, el mecanismo preciso por el cual la mutación de un solo gen puede ser responsable de efectos fenotípicos tan variables y no relacionados entre sí no está aún del todo claro (Byers, 2004).

A la fecha, han sido propuestos tres modelos no excluyentes para explicar la fisiopatología de esta enfermedad (Robinson et al., 2002).

##### **– Modelo del efecto negativo dominante**

En los heterocigotos se cree que la enfermedad se expresa mediante un efecto negativo dominante, es decir que la Fibrilina-1 mutante destruye el ensamblaje de las microfibrillas normales presumiblemente por interacción con los productos del alelo normal dando lugar al debilitamiento de las fibras elásticas de la matriz de tejido conjuntivo (Kumar y col., 2006).

Sin embargo, algunas características del SMF dificultan adoptar este modelo. Estas características incluyen a los huesos largos y sobre crecimiento de las costillas, alteraciones en el crecimiento muscular y en el metabolismo de las grasas, efectos que no se consideran a menudo como consecuencias del debilitamiento estructural de la matriz extracelular (Keane y Pyeritz, 2008).

##### **– Disturbios de la homeostasis tisular**

La mutación puede resultar también en la disminución de la deposición de matriz funcional debido a la reducción en la cantidad de Fibrilina 1 normal, esto conduciría al aumento de la activación de TGF- $\beta$  afectando el crecimiento y reparación de otros tejidos normales del animal (Singleton y col., 2005).

Exceso de activación de TGF- $\beta$  en los tejidos se correlaciona positivamente con la falla de tabicación pulmonar, desarrollo de degeneración mixomatosa de la válvula mitral y dilatación de la arteria aorta (Keane y Pyeritz, 2008).

##### **– Aumento de la susceptibilidad de la Fibrilina a la degradación proteolítica**

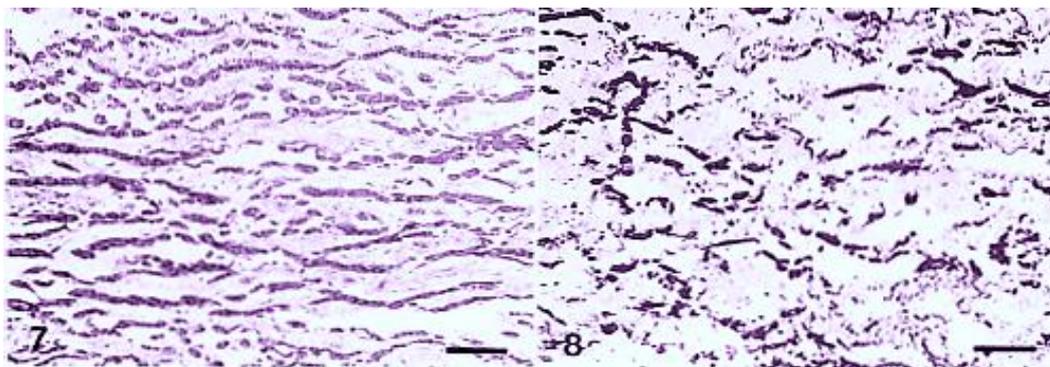
Esto ocurre principalmente por aquellas mutaciones que afectan los sitios cbEGF. La disminución de la afinidad de estos por el calcio determina la formación de una fibrilina inestable y susceptible a la degradación de proteinasas séricas y metaloproteinasas de la matriz extracelular (Robinson y Godfrey, 2000).

En resumen, la combinación de anomalías estructurales en la matriz microfibrilar junto a la alteración de la homeostasis tisular mediada por el exceso de TGF- $\beta$  y las interacciones anormales entre las células componentes de dicha matriz extracelular son los responsables de las características fenotípicas que se observan en el síndrome de Marfan.

Una lesión cardíaca común vista en humanos pero no en el BMFS es la degeneración fibromixomatosa de la válvula mitral principal causa de prolapso y regurgitación mitral. Así también en esta especie se atribuye a la necrosis quística de la media aórtica (aparición de múltiples espacios rellenos de material mucoide en la capa media arterial) como causante del aneurisma y disección aórtica (Scheck et al., 1979; Fauci y col., 2002; Kumar y col., 2006).

Estas diferencias encontradas pueden explicarse debido a las distintas formas en responder a la injuria que tienen las diferentes especies lo cual también podría explicar la ausencia de degeneración mucinosa en las paredes de las aortas en bovinos con SMF (Potter y Besser, 1994).

En los bovinos, la anomalía primaria identificada en el tejido aórtico es la desorganización de las fibras elásticas de la túnica media arterial y separación de las mismas por amplios espacios como hendiduras donde se pierde el tejido elástico normal y es sustituido por fibras de colágeno o grupos de células musculares lisas que carecen de orientación paralela (Parsons et al., 1992; Potter y Besser, 1994).



**Figura 21. Cortes histológicos de capa media de aorta teñidos con Verhoeff-Van Gieson (VVG), provenientes de dos terneras Holando de 12 meses de edad.** La primera ternera presentó dilatación aórtica sin ruptura o formación de aneurisma (7), mientras que la segunda falleció a los 13 meses de edad como consecuencia de un taponamiento cardíaco producido por la ruptura y disección aórtica. Nótese que en la foto número 7 las fibras elásticas presentan una distribución normal, uniforme y se disponen en forma de bandas paralelas conectadas por pequeñas fibras verticales. En cambio en la número 8, las fibras elásticas se aprecian de color más oscuro, fragmentadas, carentes de orientación paralela y espaciadas irregularmente entre sí (Potter y Besser, 1994).

La degeneración severa de las fibras elásticas identificada histológica y ultra estructuralmente se restringió a la media arterial de la aorta ascendente, arco aórtico y aorta torácica descendente. Secciones de aorta abdominal y torácica distal tenían desorganización histológica mínima (Potter y Besser, 1994).

Los tejidos elásticos de la piel, pulmones y ligamentos de los animales afectados no contenían desorganización de las fibras elásticas que destacar (Potter y Besser, 1994).

La pérdida de soporte elástico a nivel de la media arterial da lugar a la dilatación progresiva del anillo valvular aórtico y de la raíz de la aorta causando una insuficiencia aórtica grave (deficiente coaptación de las valvas de la válvula aórtica, que ocasiona una regurgitación de sangre desde la aorta al ventrículo izquierdo durante la diástole).

También resulta en el aumento de la presión arterial por la disminución de su distensibilidad ya que ésta no puede adaptarse a los cambios de volumen que recibe instalándose de esta manera un círculo vicioso que perpetua la dilatación a nivel de la raíz de la misma.

Además, la pérdida de Fibrilina-1 de la adventicia también contribuye probablemente a la dilatación aórtica. El debilitamiento de la media predispone a un desgarramiento de la túnica íntima lo que puede iniciar un hematoma intramural que separa las capas de la media para producir la disección aórtica. La complicación más frecuente es la ruptura de este hematoma lo que lleva a una rápida muerte del animal debido al taponamiento cardiaco que se produce secundario a la misma.

Es así, que las lesiones cardiovasculares suponen el mayor riesgo vital de la enfermedad tanto en pacientes bovinos como humanos y por lo tanto es importante diagnosticarlas lo más precozmente posible para instaurar una terapéutica quirúrgica o sintomática adicional para mejorar la calidad de vida y retrasar la insuficiencia cardíaca congestiva.

#### **4.8.6. Manifestaciones clínicas del Síndrome de Marfan clásico**

##### **– Manifestaciones cardiovasculares:**

La supervivencia de los pacientes con síndrome de Marfan está determinada principalmente por la severidad de la afectación cardiovascular.

La patología aórtica es la causa más frecuente de muerte tanto en humanos como en la especie bovina debido al taponamiento cardiaco secundario a la ruptura arterial.

La esperanza de vida de un individuo con síndrome de Marfan sin un correcto seguimiento frente a la de uno adecuadamente tratado es muy diferente.

Las manifestaciones cardiovasculares se pueden dividir en aquellas que afectan al corazón y aquellas que afectan principalmente a la vasculatura (Judge y Dietz, 2005).

Las válvulas atrio ventriculares son las más afectadas, principalmente la válvula mitral, siendo común su prolapso y la insuficiencia valvular temprana. Con el tiempo se observa dilatación de la aorta ascendente con o sin insuficiencia de la válvula aórtica, y la disección de la aorta ascendente.

El riesgo de disección aórtica aumenta con la preñez, posiblemente debido a la inhibición de deposición de colágeno y elastina en la aorta mediada por los estrógenos y por el estado circulatorio hiperdinámico que este estadio representa.

Otras manifestaciones cardiovasculares a ser consideradas son: la dilatación de la arteria pulmonar en ausencia de enfermedad valvular o estenosis pulmonar periférica,

calcificación del anillo mitral o aórtico y la cardiomiopatía dilatada causada por la regurgitación valvular.

– **Manifestaciones músculo- esqueléticas:**

La enfermedad afecta al esqueleto y los ligamentos, así como a los músculos que los mueven, y se debe a diferencias en el crecimiento óseo y a debilidad en los ligamentos de soporte (Judge y Dietz, 2005). Existe gran variabilidad en relación a la severidad entre los individuos afectados. Sólo un tercio presenta estas manifestaciones de forma severa.

Las anomalías esqueléticas son el principal signo del Síndrome de Marfan humano e incluyen extremidades y dedos excesivamente largos (dolicoostenomelia y arnodactilia respectivamente), laxitud articular (por debajo del tarso), y tendinosa, defectos espinales como escoliosis, cifosis y deformaciones en el tórax (esternón), con presencia de *pectus excavatum* (esternón profundo deprimido), y *pectus carinatum* (esternón protruye en quilla de barco), (Kumar y col., 2006 y Bonow et al., 2013).

La falta de estas lesiones en los bovinos puede ser debida al menor estrés que sufre el sistema musculo esquelético en esta especie que en los humanos (Potter y Besser, 1994).

Otros problemas espinales que se relacionan con el síndrome de Marfan son (Le Parc, 2005). :

**Espondilolistesis:** referido al deslizamiento de una vértebra sobre la adyacente. Ocurre habitualmente en la columna caudal y aunque puede ocurrir en cualquier individuo, es más frecuente en pacientes con síndrome de Marfan.

**Ectasia Dural:** sucede porque la duramadre no es capaz de contener la presión del líquido espinal, siendo más frecuente en la zona inferior de la columna lumbar y sacra. Los síntomas incluyen dolor dorsal bajo y parestesias en miembros inferiores.

**Protrusión acetabular:** es de origen desconocido y no suele causar problemas ni presenta síntomas a edades tempranas. En adultos, puede dar lugar a cambios degenerativos.

– **Manifestaciones Oculares:**

Las alteraciones oculares relacionadas con el síndrome de Marfan pueden interferir severamente en el desarrollo y la función visual.

Aproximadamente el 60% de los pacientes exhiben luxación espontánea del cristalino (*ectopia lentis*), y microesferofaquia (cristalino más pequeño de lo normal), (Judge y Dietz, 2005). En la mayoría de los casos la luxación es bilateral y el desplazamiento es temporal y hacia arriba, aunque todas las direcciones son posibles. Presumiblemente se debe a fijaciones zonulares débiles. No suele presentarse al nacimiento.

A menudo la miopía puede ser la primera manifestación del síndrome (Judge y Dietz, 2005).

Glaucoma es otra de las manifestaciones oculares frecuentes dado por anomalías en el ángulo de la cámara anterior o por desplazamientos del cristalino que provoquen bloqueo pupilar directo por desplazamiento anterior del iris.

La incidencia de desprendimiento de retina es más frecuente que en la población general.

Otras manifestaciones oftalmológicas presentes son la hipoplasia del músculo ciliar que dilata la pupila (lo cual favorece una mala midriasis, incluso farmacológica), escleróticas azules y corneas aplanadas.

– **Otras manifestaciones clínicas a destacar:**

Se describen también otra serie de manifestaciones menos frecuentes que afectan la piel y tegumentos dentro de las cuales se reportan la aparición de hernias inguinales e incisionales, estrías marcadas en ausencia de obesidad y en sitios que no se asocian con gran distensión de la piel (Libby y col., 2009). Es frecuente el neumotórax espontáneo causado por la insuficiencia respiratoria restrictiva dada por las deformaciones presentes a nivel de la caja torácica descritas previamente.

Los hallazgos clínicos reportados como más frecuentes en la especie bovina son tanto los defectos oculares: *ectopia lentis* (subluxación bilateral del cristalino principalmente hacia dorsal), miopía y microesferofaquia (cristalino pequeño y esférico), como los cardiovasculares: soplo cardíaco, dilatación progresiva (aneurisma), y disección de la arteria aorta ascendente y ruptura de la arteria aorta y/o pulmonar (Besser y col., 1990; Potter y Besser, 1994).

Bronquiectasias ocasionalmente reportadas en pacientes con SMF son bastante comunes en los bovinos pero generalmente se atribuyen a secuelas de bronconeumonías y no como lesiones específicas del SMFB.

También se documentó en esta especie la gran variación fenotípica intrafamiliar que se veía en el SMF humano ya que había grandes variaciones en la edad al momento de muerte de estos animales y grandes diferencias en los tipos de lesiones vasculares que se hallaron entre hermanos presumidos de haber sido afectados por una única mutación (Potter y Besser, 1994)



**Figura 22. Defectos esqueléticos, oculares y cardiovasculares presentes en el Síndrome de Marfan Bovino.** a. Los terneros afectados presentan miembros inusualmente largos y no se paran directamente en sus pezuñas sino que apoyan de manera plantigrada indicando la presencia de defectos esqueléticos e hipermovilidad articular. b. Cristalino pequeño y redondeado con algún grado de subluxación. c. Ruptura de aorta, principal causa de muerte precoz en los terneros afectados (Singleton et al., 2005).

#### **4.8.7. Diagnóstico de Síndrome de Marfan**

El diagnóstico clínico del Síndrome de Marfan puede resultar a menudo bastante desafiante debido a su alta variabilidad fenotípica y a la alta prevalencia de algunas de sus manifestaciones clínicas las cuales también aparecen comúnmente en la población general (escoliosis y valvulopatía mitral), así como en otras enfermedades del tejido conectivo. Este es mucho más difícil de alcanzar aún en los pacientes jóvenes debido a la naturaleza evolutiva de sus características fenotípicas (Robinson y col., 2002).

Debido a estas grandes dificultades, durante el séptimo Congreso Internacional Sobre Enfermedades Genéticas (Berlín, 1986), se crearon algoritmos diagnósticos con el objetivo de evaluar a los pacientes de forma sistemática y objetiva. Estos algoritmos fueron revisados posteriormente por un grupo de expertos en Ghent, 1996 donde se crea lo que se conoce como la "Nosología de Ghent" cuyos criterios diagnósticos son los que rigen hasta el momento para la enfermedad.

Determinó (teniendo en cuenta que el síndrome afecta a múltiples órganos y sistemas y a que no existe un test específico de laboratorio para su diagnóstico), que para calificar a un paciente como afectado deban participar en ocasiones varios especialistas en conjunto los que deberán realizar una evaluación sistemática general del paciente que incluya: anamnesis detallada, antecedentes familiares, examen físico completo, examen ocular por un oftalmólogo usando lámpara de hendidura y ecocardiograma (De Paepe et al., 1996).

La Ecocardiografía aumenta considerablemente la capacidad de detección de las anomalías cardiovasculares, por lo tanto es enormemente valiosa para el diagnóstico (Kumar y col., 2013).

#### **Es así que el diagnóstico del síndrome de Marfan está basado en criterios clínicos que se clasifican según su especificidad (De Paepe et al., 1996).**

Se consideran criterios mayores aquellos de alta especificidad y que ocurren raramente en la población general y criterios menores aquellos presentes en pacientes con síndrome de Marfan pero también presentes a menudo en la población general.

Los criterios mayores que se establecieron fueron los siguientes:

- Dilatación o aneurisma de la raíz aórtica
- Disección aórtica
- Luxación del cristalino (*ectopia lentis*).
- Ectasia Dural
- Presencia de al menos cuatro hallazgos esqueléticos que incluyan : deformaciones de la pared costal, extremidades largas, escoliosis mayor a 20°

**Si tanto la historia familiar o la genética se desconocen para realizar el diagnóstico se deben reunir criterios mayores en al menos dos órganos diferentes y tener afectado un tercer órgano/sistema (De Paepe et al., 1996).**

**Si se detecta una mutación conocida como causante del síndrome, es necesario un solo criterio mayor en un órgano/sistema y tener afectado un segundo órgano/sistema (De Paepe et al., 1996).**

Tabla 1. Nosología de Ghent. Criterios mayores (segunda columna), y menores (tercera columna), para el diagnóstico de Síndrome de Marfan.

<b>SISTEMA ESQUELÉTICO</b>	Presencia (al menos), de 4 de las siguientes manifestaciones:  Pectus carinatum Pectus excavatum (requiere cirugía). Ratio segmento superior/inferior reducido o ratio envergadura/estatura > 1,05 Escoliosis > 20° o espondilolistesis Extensiones reducidas (> 170°). Desplazamiento medial del maléolo interno causando pie plano Protrusión acetabular de cualquier grado	Pectus excavatum de severidad moderada Hipermotilidad articular Paladar arqueado con dientes supernumerarios Apariencia facial (dolicocefalia, hipoplasia mala, enoftalmos, retrognatia).
<b>SISTEMA OCULAR</b>	Ectopia Lentis	Anormalidad corneal (queratometría). Eje axial ocular aumentado (ultrasonido).
<b>SISTEMA CARDIOVASCULAR</b>	Dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación y afectación (al menos). de los senos de valsalva Diseción de la aorta ascendente	Dilatación de la arteria pulmonar en ausencia de enfermedad valvular o estenosis periférica Calcificación del anillo mitral precoz Dilatación o diseción de la aorta torácica descendente o abdominal precoz
<b>SISTEMA PULMONAR</b>	Ninguno	Neumotórax espontáneo Bullas apicales
<b>PIEL Y TEGUMENTOS</b>	Ninguno	Elasticidad marcada sin asociarse a cambios de peso o embarazo Hernias incisionales recurrentes
<b>DURA</b>	Ectasia dural lumbosacra por TC o RM	Ninguno
<b>HISTORIA FAMILIAR/GENÉTICA</b>	Parentesco diagnosticado Presencia de una mutación en FBN1 conocida por causar el síndrome de Marfan Presencia de un haplotipo alrededor de FBN1	Ninguno

Modificado de Kodolitsch y Robinson, 2007.

Hay que tener en cuenta (principalmente en pacientes jóvenes), que alguno de los criterios clínicos descritos anteriormente se desarrollan con la edad por lo que pueden presentar diagnóstico parcial denominado *Síndrome de Marfan emergente*.

El diagnóstico genético tiene una aplicación limitada en la actualidad.

Por un lado, la ausencia de una mutación no excluye el diagnóstico en el 10-30% de los casos y por otro lado la presencia de una mutación en dicho gen puede aparecer en otras patologías que se solapan con Marfan (fibrilopatías asociadas) que deben ser consideradas dentro del diagnóstico diferencial como son el **Fenotipo MASS**, **Ectopia lentis familiar**, **Prolapso de la válvula mitral familiar**, **aranodactilia congénita contractural** y **Síndrome de Shprintzen-Goldberg**.

Además, algunos cambios de la secuencia genética son inocentes y no alteran la función de la proteína ni causan alteración clínica.

Se han descrito hasta el momento más de 1000 mutaciones en el gen FBN1 en humanos y ninguno de los métodos moleculares utilizados actualmente son capaces de detectar todas las mutaciones en el gen de la fibrilina-1 e identificar cuáles de ellas pueden estar causando el síndrome por lo tanto la evaluación clínica es la que ofrece una vía más efectiva en el diagnóstico del síndrome de Marfan.

**Tabla 2. Diagnóstico Diferencial del Síndrome de Marfan**

TRASTORNOS A DIFERENCIAR	SIGNOS CLÍNICOS CARACTERÍSTICOS	CARACTERÍSTICAS EN COMÚN CON SMF	CARACTERÍSTICAS DIFERENTES CON SMF	ETIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO
<b>FENOTIPO MASS</b>	Prolapso Válvula Mitral Dilatación aórtica leve Estrías en piel Manifestaciones esqueléticas	Prolapso válvula mitral Dilatación de raíz aórtica Manifestaciones en piel Malformaciones esqueléticas (escoliosis, torácicas, hiperlaxitud articular)	Aneurisma no progresa, se mantiene dentro de los límites superiores de la normalidad No existe riesgo de disección aórtica No presenta manifestaciones oculares como la ectopia lentis	Fibrilopatía Mutaciones en el gen FBN1 Herencia autosómica dominante	Clínico, requiere al menos la afección de dos sistemas, difícil de diferenciar de SMF emergente
<b>ECTOPIA LENTIS FAMILIAR</b>	Luxación de cristalino al nacer	Ectopia Lentis Signos músculo esqueléticos leves e inespecíficos	No existen anomalías cardiovasculares Retraso mental	Fibrilopatía Mutaciones en el FBN1 Mutaciones recesivas en LTBP2	No disponible Difícil de distinguir de SMF emergente en ausencia de un familiar afectado
<b>SÍNDROME PROLAPSO VÁLVULA MITRAL FAMILIAR</b>	Prolapso de la válvula Mitral	Manifestaciones esqueléticas variables	Limitado hallazgos sistémicos No dilatación aórtica No ectopia lentis	Fibrilopatía Mutaciones en el gen FBN1	No disponible
<b>ARANODACTILIA CONTRACTURAL CONGÉNITA</b>	Contracturas múltiples en flexión Cifoescoliosis severa Hipoplasia muscular Anormalidades pabellón auricular	Habito Marfanoides Anormalidades músculo esqueléticas Aranodactilia Cifoescoliosis Campodactilia	Contracturas múltiples (codos, rodillas y dedos) No dilatación raíz aórtica Anormalidades pabellón auricular	Fibrilopatía Mutaciones en el gen FBN2	Clínico
<b>SÍNDROME SHPRINTZEN-GOLDBERG</b>	Se lo conoce como Craneosinostosis Marfanoides Anormalidades craneofaciales Campodactilia Dolicostenomelia Aranodactilia Deformaciones en tórax Anormalidades neurológicas Retraso mental Anormalidades encefálicas	Prolapso válvula Mitral Insuficiencia aórtica y mitral Anormalidades músculo esqueléticas	No dilatación de raíz aórtica Anormalidades Neurológicas	Incierta Se cree puede deberse a mutaciones en el gen FBN1 Fibrilopatía	No disponible
<b>SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS</b>	Tipo vascular (IV): afecta arterias de mediano y gran calibre  Tipo Cifoescoliotico: Anormalidades musculo-esqueléticas características	Disección / aneurisma arterial No ectopia lentis No ectasia dural	Dismorfia facial Equimosis y hematomas Piel translúcida con venas visibles Perforación espontánea del colon, ruptura de órganos intraabdominales (bazo, hígado, útero)	Colagenopatía Mutaciones gen COL3A1	Biopsia Cutánea (reducción de colágeno tipo III) Clínico: dos o más criterios mayores
<b>SÍNDROME DE LOEYS-DIETZ</b>	Triada de signos característicos: Hipertelorismo (aumento de la distancia entre órganos gemelos) Paladar hendido o úvula bifida Aneurismas o tortuosidad arterial Craneosinostosis Tipo I (cráneo facial)	Dilatación aneurisma y disección de la aorta a nivel de los senos de valsalva Prolapso válvula mitral Aranodactilia Deformación torácica Escoliosis	Más agresivo que SMF Disección aórtica ocurre a menor diámetro No signos de ectopia lentis Hipertelorismo No dolicostenomelia Piel aterciopelada	Mutaciones en los genes que codifican factores de crecimiento TGFB1 TGFB2 Herencia autosómica dominante	Clínico Aún no están establecidos los criterios clínicos mínimos

Tipo II (manifestaciones cutáneas)					
<b>VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE</b>	Tiene dos valvas en lugar de tres Dilatación en aorta ascendente pero más allá de la unión sinotubular	Ocurre generalmente en conjunto con SMF	No hallazgos ni oculares ni músculo-esqueléticos	Inadecuada producción de fibrilina 1	Ecocardiograma
<b>ANEURISMAS AÓRTICOS FAMILIARES</b>	TAAD familiar Predisposición genética a aneurismas de la aorta torácica o disecciones en ausencia de otros síntomas de SMF o Loeys-Dietz o Ehlers Danlos tipo vascular	Aneurismas de aorta torácica asintomáticos	No hallazgos ni oculares ni músculo-esqueléticos Sin manifestaciones sistémicas de SMF Historia familiar es muy importante en las disecciones familiares	Se cree se debe a la degradación de la matriz extracelular por proteasas Genes involucrados: TGFBR1 y 2 ACTA2 FBN1 TAAD-ducto arterioso persistente (MYH11)	No disponible
<b>HOMOCISTINURIA</b>	Trastorno hereditario que afecta el metabolismo del aminoácido metionina Habitudo Marfanoides Astenia Ectopia Lentis Retraso Mental Osteoporosis	Ectopia Lentis Prolapso válvula mitral Deformaciones en el tórax Miopía severa Aranodactilia Puede verse alta estatura por un sobre crecimiento de los huesos largos	No hay dilatación ni disección arterial Trombosis intravascular Retraso Mental Dislocación del cristalino es hacia abajo Fácilmente diferenciable	Mutaciones en genes CBS que codifican enzima Cistationina beta sintasa Herencia autosómica recesiva	Examen de aminoácidos en sangre y orina (aumento de los niveles de homocisteína en plasma y orina)

Fuentes consultadas: Steinman et al., 2002; Cañadas et al., 2010; Hemelrijk et al., 2010; Yuan y Jing, 2010; Kliegman et al., 2013.

#### **4.8.8. Manejo médico y quirúrgico del Síndrome de Marfan:**

La disección aórtica es la causa principal de morbilidad y mortalidad prematura en el síndrome de Marfan. Las claves en la supervivencia son el diagnóstico precoz de las manifestaciones cardiovasculares, así como también el seguimiento estrecho de la dimensión de la raíz aórtica mediante modalidad de imagen apropiada y la cirugía profiláctica para reparar la raíz aórtica u otros segmentos aórticos que se encuentren dilatados antes de que aparezca la disección.

#### **Manejo médico de la dilatación aórtica**

Los pacientes asintomáticos con dilatación leve o moderada de la raíz aórtica requieren tratamiento médico y estudios de imagen seriados (Milewicz et al., 2005). :

- Control agresivo de la presión arterial
- Administración de betabloqueantes como el propanolol, atenolol o metoprolol ya que su uso ha demostrado una disminución en el crecimiento de la raíz aórtica así como también una mejora en la tasa de supervivencia de los pacientes debido a la menor cantidad de complicaciones cardíacas que se presentaron en los mismos (regurgitación aórtica, disección y falla cardíaca congestiva), no excluyen la necesidad de cirugía posterior.
- Se indican otros antihipertensivos como los IECA, ARA II y Calcio antagonistas en aquellos pacientes en los cuales los anteriores están contraindicados o son mal tolerados. Los ARA II, principalmente el Losartán demostraron que además

de su efecto antihipertensivo se comportan como antagonistas de los TGF- $\beta$  previniendo además algunas de las manifestaciones no cardiovasculares del síndrome de Marfan (Habashi et al., 2006).

- Estudios de imagen (Ecocardiografía), cada seis meses para evaluar la aorta ascendente y las válvulas cardíacas. El diámetro aórtico debe ser medido a nivel del seno de Valsalva y comparar dicha medida con los valores normales en base a la edad y superficie corporal. La severidad de la enfermedad aórtica se relaciona con el grado de dilatación aórtica y el largo del segmento dilatado siendo de mal pronóstico aquellas dilataciones que se extiendan hasta el arco aórtico.
- Restricción del ejercicio para reducir el estrés hemodinámico, no realizar actividades al punto máximo de agotamiento.

### **Manejo quirúrgico de la dilatación aórtica**

Es necesario considerar la cirugía de la aorta en aquellos pacientes (Milewicz et al., 2005). :

- cuya raíz aórtica dilatada sea igual o superior a 5 cm diámetro (un aneurisma de más de 6 cm de diámetro incrementa en cuatro veces el riesgo de disección y ruptura aórtica).
- cuando la tasa de crecimiento aórtico sea mayor a 0,5 cm por año
- presencia de regurgitación aórtica grave
- existencia de antecedentes familiares de disección aórtica temprana

Debido a que en la mayoría de los pacientes con Marfan la dilatación aórtica se localiza en su porción más proximal estos presentan un mayor riesgo de exhibir una disección aórtica de tipo A, la cual debe ser considerada una emergencia quirúrgica.

El tratamiento quirúrgico de elección implica la resección e implantación de un injerto tubular protésico (Tubo de Dacron), en la aorta ascendente y cuando sea preciso, la sustitución simultánea de la válvula aórtica y la revascularización coronaria (*procedimiento de Bentall- De Bono* modificado), (Cañadas et al., 2010).

En aquellos pacientes que presenten las valvas de la válvula aórtica estructuralmente normales y en aquellos pacientes con insuficiencia aórtica secundaria a dilatación de la raíz, puede ser posible realizar una sustitución de la raíz conservando la válvula y reimplantando la válvula nativa (*procedimiento de reimplantación o de David I*). Esta técnica previene la dilatación posterior del anillo al fijarlo al injerto por lo que ofrece los mejores resultados a largo plazo y por eso se elige en este tipo de pacientes. Los senos afectados se resecan y posteriormente la válvula intacta, las comisuras y el anillo aórtico se suturan dentro del injerto de Dacron (Cañadas et al., 2010).

Otra técnica que se utiliza cuando se quiere preservar la válvula aórtica es el *procedimiento de remodelación de Yacoub o David II* en la cual los senos afectados también se resecan pero se crean tres nuevos senos en el tubo de Dacron y posteriormente se sutura el mismo a la pared aórtica residual y al anillo aórtico (Cañadas et al., 2010). Una vez suturado el injerto a la raíz aórtica el otro extremo del tubo se sutura a la aorta y las arterias coronarias se reimplantan en el injerto de Dacron en la posición adecuada.

El tratamiento con betabloqueantes debe ser continuado indefinidamente tras la cirugía para prevenir la dilatación y disección posteriores que pueden presentarse en la porción distal de la aorta ascendente así como también se sugieren controles ecocardiográficos seriados para detectar precozmente cualquier complicación que pudiese aparecer (Keane y Pyeritz, 2008).

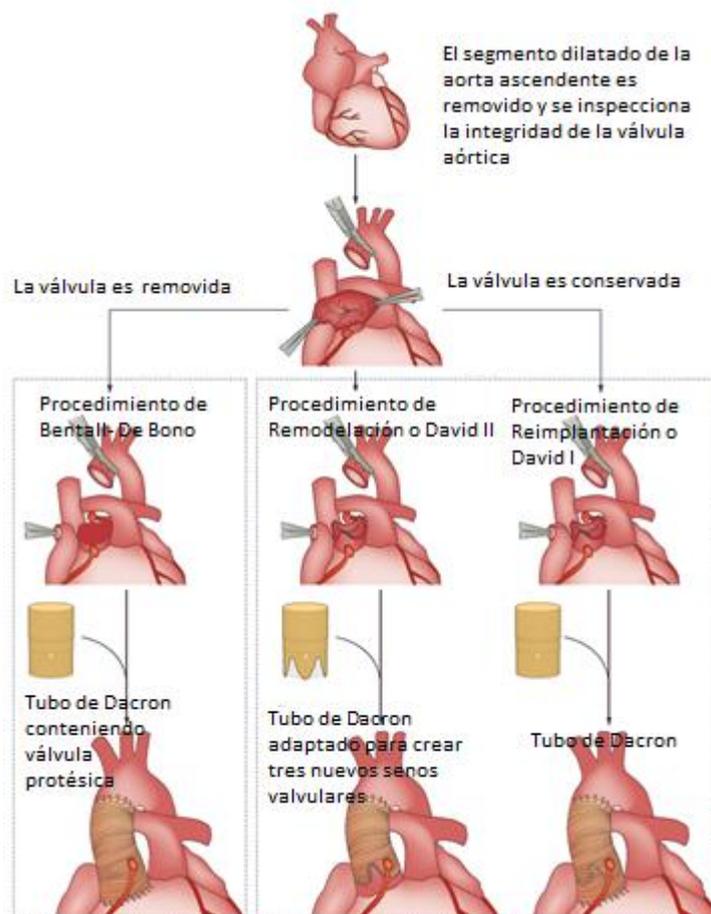


Figura 23. Manejo quirúrgico de la dilatación aórtica (Cañadas et al., 2010)

## **5. HIPÓTESIS**

En presencia de un paciente bovino con un cuadro clínico y con un diagnóstico presuntivo definido el empleo de metodología clínica y paraclínica permitiría instalar un diagnóstico etiológico definitivo. Por medio del análisis de laboratorio (genético e histopatológico) se podría confirmar el diagnóstico clínico planteado de Síndrome de Marfan.

## **6. OBJETIVO GENERAL**

Presentación de un caso clínico de insuficiencia aortica secundaria a disección de la pared aortica compatible con Síndrome de Marfan en un bovino Holando. Ampliar conocimientos sobre el Síndrome de Marfan en la especie bovina.

## **7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a. Describir la secuencia de estudios clínicos y paraclínicos que llevan al diagnóstico etiológico presuntivo de Síndrome de Marfan en el bovino en estudio.
- b. Determinar la presencia de mutaciones descritas en el gen FBN-1 a partir de una muestra de ADN del bovino en estudio.
- c. Analizar histológicamente muestras de miocardio y endocardio, para detección de anormalidades en la elastina.
- d. Comparar hallazgos encontrados con los descritos en la bibliografía consultada

## **8. DESCRIPCIÓN DEL CASO CLINICO**

El día 15 de junio de 2011, ingresó al Instituto de Clínicas Veterinarias del Departamento de Patología y Clínica de Rumiantes y Suinos de Facultad de Veterinaria, un bovino hembra de la raza Holando, diente de leche, correctamente trazado con el número de caravana 2250. Provenía de un establecimiento lechero, ubicado en Paraje Cagancha ruta 45, (Villa Rodríguez, San José), con una superficie explotada de 470 hectáreas y un total de 570 animales entre los cuales predominaba la raza Holando.



**Figura 24. Rodeo Lechero de dónde provenía la paciente (Villa Rodríguez, San José).** Se puede apreciar el estado general de los animales del establecimiento que era muy bueno.

Nacida el día 22 de febrero de 2010 producto de la inseminación artificial de la vaca caravana nro. 1824 (producción promedio 21lts de leche), con el toro RICECREST EMMETT-ET (HBU S000763, Genética SEMEX®).

Recibía una alimentación en base a un kilo de afrechillo de arroz repartido en el día y se dejaba pastando en pradera a demanda. Había sido desparasitada un mes antes de su ingreso a la facultad y presentaba vacunas al día contra Carbunco, Clostridiosis (incluida Mancha), y Fiebre Aftosa.

### **8.1. Diagnóstico clínico y paraclínico**

El motivo de consulta se manifestó como la sospecha de un cuadro digestivo porque el animal se “hinchaba” luego de comer.

En la anamnesis, interrogando posteriormente a la veterinaria a cargo del lugar, nos comentó que lo que más le llamaba la atención era la gran diferencia de tamaño corporal que tenía con respecto al resto del lote, principalmente con su hermana materna, así como también su predisposición para desarrollar neumonías frecuentes que no cedían con el tratamiento antibiótico parenteral convencional. La profesional informó que tras ser intervenida luego del nacimiento para la reducción de una hernia umbilical, el proceso de cicatrización normal de la herida quirúrgica le llevó mucho más tiempo de lo esperado.



Figura 25.a. “Jackita” paciente al ingreso en Facultad. b. Una de sus hermanas maternas (Flecha) Nótese la gran diferencia corporal que había entre ambas.

En primer lugar, se realizó el Examen Objetivo General del animal al momento de su ingreso. Se determinaron: Frecuencia Cardíaca (72 lpm), Frecuencia Respiratoria (16 rpm) y Temperatura corporal (38,6°C), El estado de carnes era malo, el pelo hirsuto, tanto su conformación esquelética como el tono muscular eran normales, la respiración era costo abdominal y no se observaron actitudes anómalas.

Las mucosas oculares se observaban levemente toxémicas, pero tanto la mucosa bucal como la vulvar tenían coloración normal. Estaba correctamente hidratada y no había ninguna alteración a nivel de los ganglios linfáticos explorables semiológicamente (submaxilares, preescapulares y precurales).

Al Examen Objetivo Particular, por el motivo de consulta se constató que en ocasiones luego de la ingesta se observaba una deformación con dilatación del flanco izquierdo (que podía llegar a superar las apófisis transversas), la pared ruminal era tensa y se percibía un sonido timpánico a la percusión.

El comportamiento del animal no mostraba signos de incomodidad, ni disminución del apetito, los movimientos ruminales fueron de seis en cinco minutos y la eructación normal. Dicho cuadro se resolvía espontáneamente con el transcurso de unas horas sin suponer ningún problema para el animal por lo que se descartó realizar un examen objetivo particular en profundidad del aparato digestivo en una primera instancia.

Continuando con el examen clínico general se observaron manifestaciones clínicas que orientaron nuestro examen objetivo particular hacia el sistema cardiovascular y circulatorio.

A la inspección se evidenciaba:

- Una deformación con dilatación pulsátil en la base del cuello del lado derecho que coincidía con el pulso carotídeo (**Danza arterial**).
- En estación y en ausencia de rumia se observaba un movimiento rítmico de vaivén de la cabeza en coincidencia con los latidos cardíacos (**Signo de Musset**).
- Edema submandibular
- Deformación con dilatación a nivel ventral del abdomen asemejándose a la forma de una pera



**Figura 26. Signos destacados en el Examen clínico** a. Deformación con dilatación en ventral de abdomen (vientre en “pera”) b. Deformación pulsátil en la base del cuello en zona carotidea derecha (flecha) c. Edema submandibular

A la auscultación cardíaca, se percibió un **soplo de carácter continuo o “en maquinaria”**. También se auscultaron pausas intermitentes coincidentes con ausencia de pulso periférico. Otro síntoma clínico a destacar, fue la presencia de tos seca, no productiva, que presentaba el animal la mayoría de las veces luego del ejercicio pero también en algunas ocasiones estando en reposo.

### **Diagnósticos Presuntivos:**

En un primer momento, en base a los signos clínicos de cardiopatía que evidenciaba el animal y según la bibliografía consultada, se consideraron las patologías congénitas más frecuentes que podrían padecer los bovinos del mismo rango etario que nuestro paciente: *Persistencia del Foramen oval*, *Defecto del Tabique interventricular*, *Tetralogía de Fallot* y *Conducto arterioso persistente*.

### **8.2. Exámenes paraclínicos**

Con la finalidad de confirmar o rechazar los diagnósticos presuntivos planteados se practicaron los siguientes exámenes colaterales:

**Hemograma y coproparasitario:** se realizaron con el objetivo de evaluar el estado general del animal al ingreso. Se obtienen los siguientes resultados sin particularidades que destacar.

extracción	recibido	05-Sep-11	análisis	06-Sep-11	costo	sin costo	
nombre	Dra. Elena Cardozo						
establecimiento	Clínica de rumiantes						
dpto	especie y/o categoría			vacuno			
paraje	hpg / trematodos						
análisis solicitado	N° caso: 0808/11						
observaciones							
grupo o lote	ternera						
N°	hpg	hpg + 1	otro	trematodos			
1	0	1		negativo			
prom	0						
MG	1						

<b>referencias</b>	
hpg = huevos por gramo de materia fecal	
x= coccidias (desde "x" hasta "xxxxx")	
M= Moniezia sp	
N= Nematodirus sp	
str= Strongyloides sp	prom = promedio de hpg
T= Trichuris sp	MG = media geométrica de hpg
F= Fasciola	
P= Paramphistomum sp	
IP= Índice Patogénico = 1 = equilibrio hospedero parásito	

Figura 27. Informe de Coproparasitario. El resultado fue de 0 hpg/trematodos

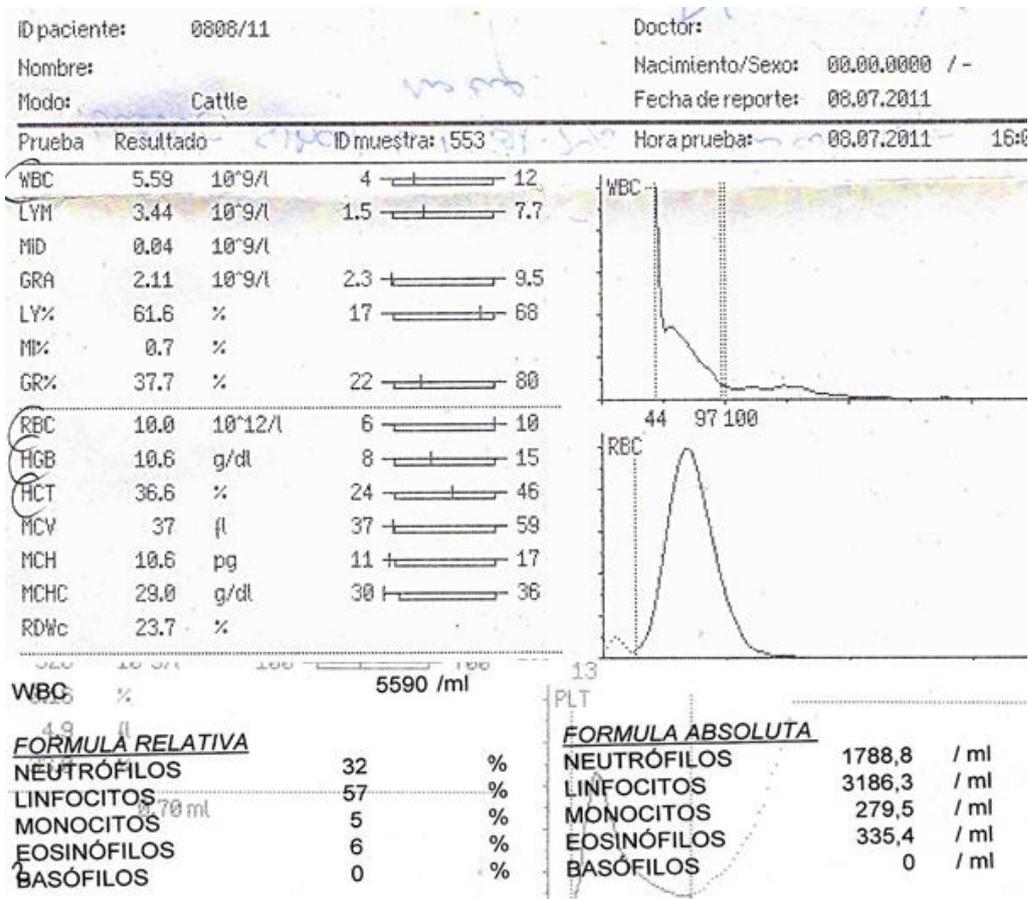


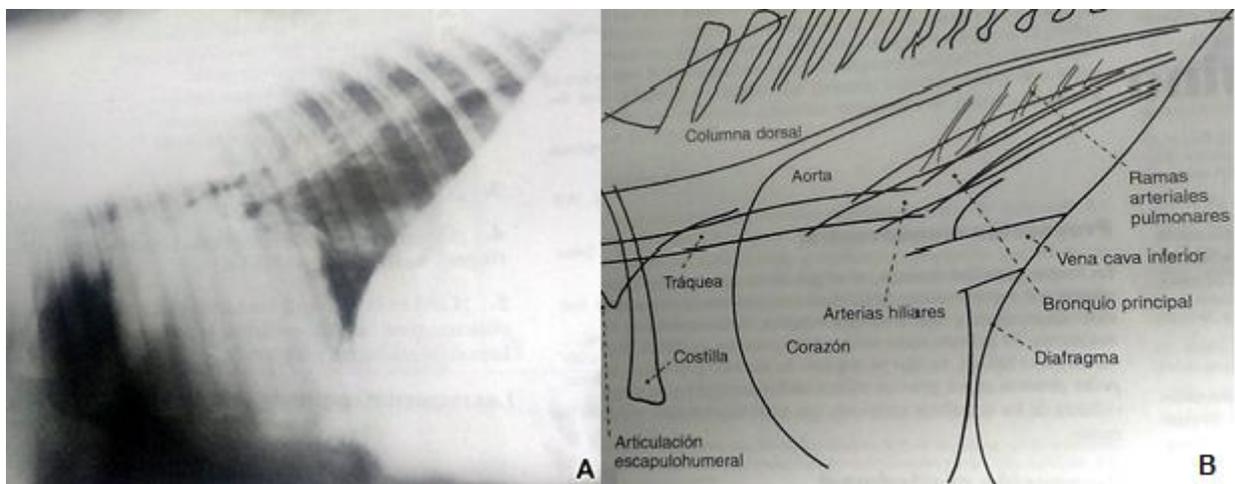
Figura 28. Hemograma y recuento leucocitario (WBC). realizados en el laboratorio del Hospital de Facultad de Veterinaria. Los resultados se encuentran dentro de los parámetros normales. Hematocrito (HCT) 36,6 %, Hemoglobina (HGB) 10,6 g/dl Referencias: LYM (linfocitos), MID (monocitos), GRA (granulocitos), LY% (% de linfocitos), MI% (% de monocitos), GR% (% de granulocitos), RBC (Recuento de glóbulos rojos), MCV (Volumen corpuscular medio), MCH (Hemoglobina corpuscular media), MCHC (Concentración de hemoglobina corpuscular media), RDWc (Amplitud o ancho de distribución eritrocitaria)

**Electrocardiograma y Fonocardiograma:** El registro electrocardiográfico resultó normal. Se detectaron variaciones en los intervalos **PP** y **PR** coincidentes con una arritmia sinusal, la cual si bien está documentada en la mayoría de los grandes animales, es mucho menos notable que en caninos (Radostits, 2002; Dirksen, 2005). Se pudo registrar y amplificar mediante fonocardiograma los ruidos cardiacos del animal y se documentó de esta manera el soplo continuo sistólico-diastólico que había sido auscultado anteriormente.



**Figura 29. Registro electrocardiográfico.** Se presenta un fragmento del registro electrocardiográfico de las tres derivadas I, II, III de nuestra paciente. Velocidad del papel 25 mm/seg, 5mm/mV, FC 53 lpm. Se evidencia ritmo sinusal (cada onda P va seguida de un complejo QRS), aumento de amplitud de la onda R (1,6 mV) que sugiere un aumento de la masa ventricular izquierda. Se observan pausas sinusales (flechas) cada tantos complejos QRS coincidentes con una arritmia sinusal. Estas arritmias no son tan comunes de ver en la especie bovina pero según Dirksen, (2005) pueden presentarse cuando existe bradicardia, a frecuencias cardiacas menores a 60 lpm.

**Radiografía de tórax:** Se realiza radiografía de tórax (incidencia de perfil), para visualizar campos pulmonares y la silueta cardíaca.



**Figura 30. a. Perfil de un tórax normal b. Esquema de las estructuras anatómicas que debemos apreciar en la radiografía normal de tórax (Thrall, 2007).**

Como resultado en la imagen obtenida no se aprecia una silueta cardíaca bien definida ni se distingue la separación entre diafragma y borde caudal cardíaco.

Los lóbulos diafragmáticos se observan radiolúcidos sin particularidades a destacar.

Los lóbulos apicales aparecen radiodensos, cuando en realidad son radiolúcidos en una radiografía normal por la presencia de aire (densidad de tejido blando dorsal al esternón). Esto indica la presencia de líquido en el tórax, ya sea debido a un derrame pleural o pericárdico por una probable insuficiencia cardíaca congestiva.



Figura 31. Radiografía de tórax (incidencia de perfil) de la paciente

**Paracentesis y Ecografía abdominal:** Se practicó una paracentesis para comprobar la existencia de líquido ascítico en la cavidad peritoneal debido a la gran deformación en ventral de abdomen que presentaba la paciente.

Para ello, en primer lugar, con el animal de pie, se realiza una punción con trocar 18G perpendicular al plano de la pared abdominal, infiltrado previamente con lidocaína al 2% la zona de la línea alba comprendida entre el ombligo y la pelvis. Como no se extrajo líquido se decide practicarle al animal una ecografía de abdomen. En ella se observó distensión de las asas intestinales con peristaltismo normal y pequeño sacos con líquido no significativos.

**Ecocardiograma con Doppler:** Teniendo en cuenta que los exámenes colaterales anteriores no eran concluyentes sobre el caso clínico, se decidió realizar un ecocardiograma como método de elección para visualizar anatomía cardíaca, determinar el grosor de las paredes auriculares y ventriculares, así como sus dimensiones y observar el movimiento valvular.

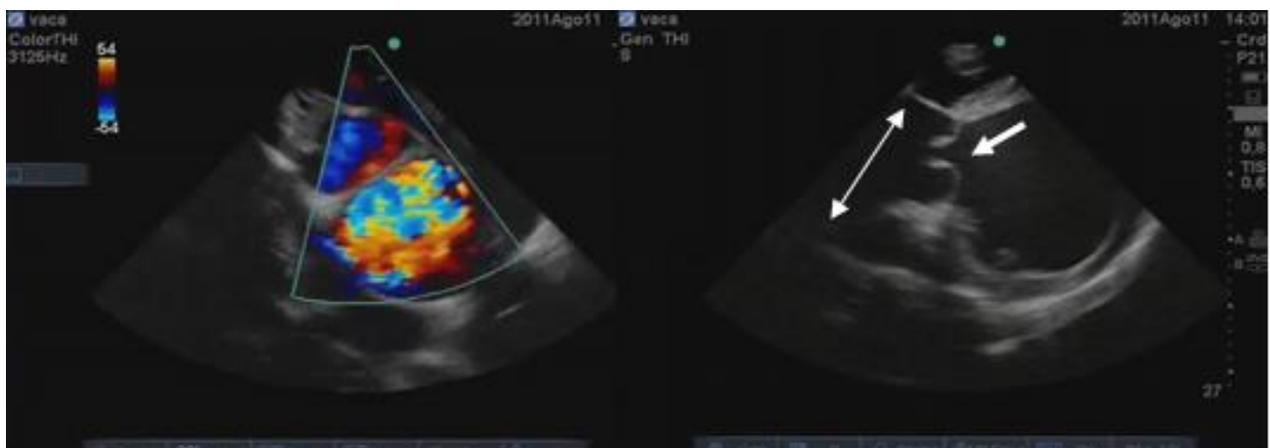


Figura 32. Ecocardiograma con Doppler color que evidencia insuficiencia de válvula aórtica, dilatación de aorta ascendente y disección de carótida externa derecha. a. Se observa flujo turbulento en carótida externa derecha con disección de su lámina media. b. Corte longitudinal de válvula aórtica donde se aprecia la falta de coaptación de las valvas semilunares (flecha) y la dilatación-aneurisma en aorta ascendente (doble flecha).

Se evidenció de esta manera que el animal presentaba una severa insuficiencia de la válvula aortica sin alteración intrínseca del aparato valvular y flujo turbulento de eyección y de regurgitación. Se observó la existencia concomitante de un aneurisma de aorta ascendente de 12 cm de diámetro y disección de la lámina media de la carótida externa derecha.

Los parámetros ecocardiográficos del septum, de la pared y de la cavidad del ventrículo izquierdo determinaban una hipertrofia excéntrica cardiaca siendo la fracción de acortamiento de 41%. Dicha fracción se calculó aplicando la siguiente fórmula (Diámetro de ventrículo izquierdo en diástole – Diámetro de ventrículo izquierdo en sístole / Diámetro de ventrículo izquierdo en diástole) × 100 = (14-8,3/14) × 100 = 40,71 con los datos obtenidos en la ecocardiografía y permitieron valorar la función del ventrículo izquierdo.

**En suma**, los signos clínicos que se hallaron correspondían a una insuficiencia cardiovascular con la presencia de un soplo sistólico-diastólico, bradicardia, arritmia sinusal e hipertrofia cardiaca. Se llegó clínicamente al diagnóstico positivo de insuficiencia aórtica con aneurisma en aorta ascendente y disección de carótida externa derecha.

## **9. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO**

Teniendo en cuenta que en la bibliografía consultada se describen otras afecciones que cursan con aneurisma y disección de la lámina elástica de los vasos sanguíneos como son las enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo (entre ellas el Síndrome de Marfan, escasamente documentada en bovinos pero la más frecuente del grupo), se estableció un nuevo diagnóstico etiológico presuntivo del caso en donde se incluyó a la misma.

Para confirmar este diagnóstico, se siguieron los métodos paraclínicos especificados a continuación para detectar la presencia de mutaciones específicas en el ADN de la paciente en estudio y de anomalías anatómicas que pudieran presentarse en el sistema cardiovascular de la misma.

Como complemento a lo anterior y dado que uno de los criterios mayores considerados por la Nosología de Ghent para diagnosticar el Síndrome de Marfan es la presencia de ectopia lentis, se le realizó a la paciente una evaluación oftalmológica minuciosa para detectar anomalías presentes en el sistema ocular.

### **9.1. Diagnóstico y evaluación clínica del globo ocular y sus anexos**

La evaluación oftalmológica general del animal fue guiada por la Cátedra de Clínica de Rumiantes y se realizó con sujeción manual sin sedación, a la luz natural durante el curso de Patología y Clínica de Rumiantes II.

Se realizó la inspección a distancia buscando asimetrías notorias y alteraciones en la posición de la cabeza, de los párpados y del globo ocular. Luego con ayuda de una lupa se observó con mayor detalle la zona peri ocular orbitaria, los párpados y el globo ocular en su conjunto.

Se evaluó la capacidad visual del animal mediante el test de amenaza la cual consiste en acercar repentinamente un par de dedos de la mano frente al ojo a examinar, teniendo cuidado de no generar corrientes de aire y esperando la respuesta del mismo parpadeando y hasta retirando la cabeza en algunos casos.



**Figura 33. Inspección a distancia del globo ocular y anexos.** Nótese que a simple vista no se observa ningún tipo de alteración ni en el globo ocular ni en sus anexos. La cornea es ovalada al igual que la hendidura pupilar, párpados con abundantes pestañas en el párpado superior y escasas en el inferior. En los ruminantes, el iris es ligeramente convexo ya que se apoya en la superficie anterior del cristalino. Cuando existe una luxación de cristalino se modifica la profundidad de la cámara anterior y el iris por lo que conviene observar el ojo desde un lado más que de frente para poder evaluar mejor dichas estructuras. Cuando la luxación es anterior, el cristalino ocupará la cámara anterior por lo que empuja físicamente el iris hacia atrás y su borde dorsal se hace visible a simple vista en la pupila (media luna afáquica). En cambio, si es posterior es posible observar los vasos sanguíneos retinianos y la papila óptica sin oftalmoscopio usando sólo una fuente de luz (Maggs et al., 2009).

Se incluyeron en el examen otros reflejos oculares: el reflejo palpebral tocando la piel del canto lateral y medial del párpado (función sensitiva par V), lo que resulta en un cierre enérgico de los párpados (función motora VII par), y el reflejo corneal tocando la superficie corneal con un dedo (función sensitiva V par), lo que normalmente debiera producir un parpadeo (función motora VII par).

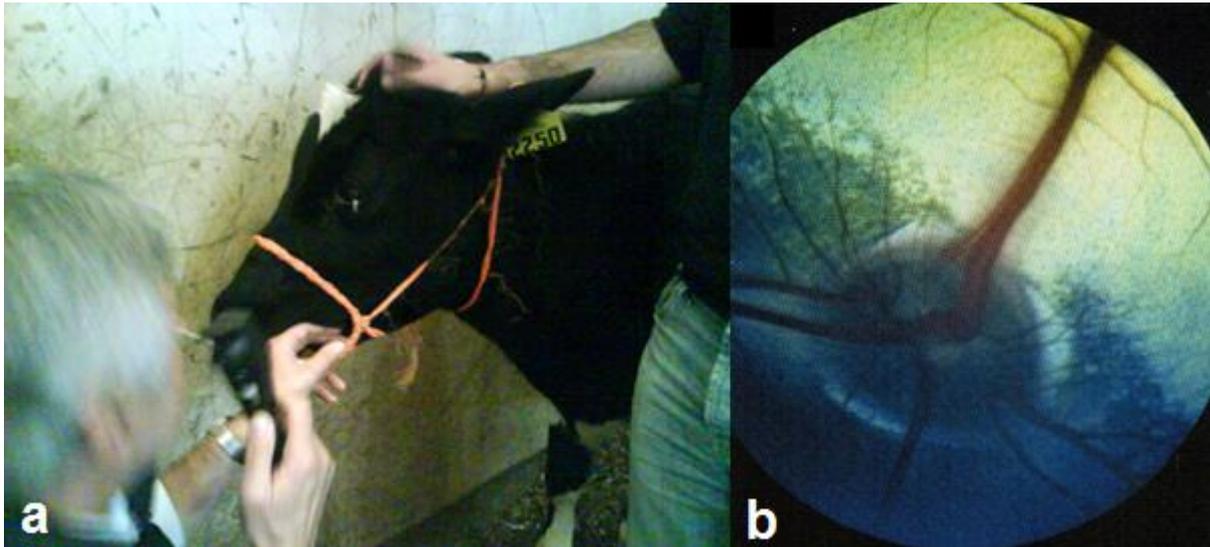
A continuación, se intentó estimar la presión intraocular de forma subjetiva mediante tonometría por palpación manual. Se palpó cada globo ocular con ambos dedos índice, uno de ellos ejerciendo presión sobre el ojo a través del párpado superior y con el otro se trató de percibir la onda generada por el líquido intraocular que se mueve. La onda líquida se percibe menos a medida que la presión aumenta.

Con la colaboración de un oftalmólogo veterinario se le realizó a la paciente un fondo de ojos mediante Oftalmoscopia directa.

El instrumento se alineó previamente en la posición correcta con la luz dirigida a través de la pupila y nos permitió examinar las estructuras que componen el globo ocular desde la estructura más externa (la córnea), e ir avanzando en profundidad para observar la porción posterior del ojo conformado por la retina, papila óptica y los vasos retinales.

Con linterna y en la oscuridad del box se exploraron en último lugar los reflejos pupilares o fotomotores (se evalúa la retina, N. óptico y par III), Se estimula cada ojo con luz artificial brillante lo que ocasiona una rápida y completa constricción pupilar en el ojo estimulado.

**Los resultados no fueron concluyentes y no se confirmó la ectopia lentis ya que la paciente no presentaba ningún tipo de alteración a nivel ocular.**



**Figura 34. a. Oftalmoscopia directa realizada a la paciente b. Fondo ocular normal.** El fondo de ojos se encuentra dividido en dos zonas. La zona tapetal se ubica en posición dorsal y es de color amarillo-verdosa. La zona no tapetal es ventral y su color varía de marrón oscuro a negro. La papila óptica es grande, de color marrón oscuro a negro ya que está poco o nada mielinizada, es de forma oval y representa la porción observable del nervio óptico. Los vasos retinales primarios son de gran calibre y bastante prominentes. Tanto las arterias y venas retinales emergen desde el centro y márgenes de la papila óptica y atraviesan la superficie de la retina. Hay una pareja arteria-vena en dirección dorsal, otra medial (nasal) y otra lateral (temporal), (Gelatt, 2008).

## **9.2. Detección de mutaciones específicas en el ADN de la paciente**

Para ello, se realizaron las diferentes técnicas de laboratorio especificadas a continuación:

### **❖ Extracción de ADN genómico a partir de sangre entera.**

Se extrajo ADN mediante la técnica convencional de Fenol, cloroformo y alcohol isoamílico de acuerdo al protocolo de John y col (1991). Este método permite a través de un pequeño volumen de sangre obtener un ADN genómico con la concentración y calidad adecuada y con el menor número de contaminantes posibles que permitan someterlo a posteriores análisis moleculares. Separa el ADN de los lípidos y proteínas celulares mediante la adición de solventes orgánicos y ciclos de centrifugación. Se utiliza la fuerte tendencia hidrofílica de los grupos fosfato para separarlos en medios acuosos mientras que las proteínas y los lípidos se separan en solventes orgánicos como el fenol, cloroformo y alcohol isoamílico (reactivos que contaminan fácilmente el ADN por lo que hay que evitar acarrearlos en el proceso de purificación). La fase acuosa y la orgánica se separan por centrifugación lo que permite aislar el ADN.

Los pasos que se siguieron se describen brevemente a continuación:

En primer lugar se tomaron muestras de sangre a nuestro paciente a partir de la vena coccígea en condiciones de asepsia con anticoagulante EDTA, manteniéndose las mismas congeladas o refrigeradas hasta su procesamiento en el laboratorio del Departamento de Genética y Mejoramiento Animal de la Facultad de Veterinaria.

El volumen de sangre obtenido (5 ml aproximadamente), fue llevado a 10 ml mediante el agregado de solución buffer (10 mM Tris pH 7,6; 10 mM KCl; 10 mM MgCl<sub>2</sub>), para diluir la muestra. Una vez diluida, se procedió al proceso de lisis celular con el agregado de 120 µl de un detergente no iónico (Nonidet P40 o IGEPAL CA-630). Se tapó y se mezcló bien por inversión seguido de una centrifugación de 10 minutos a 2000 rpm para

concentrar los núcleos. Se descartó el sobrenadante. El pellet obtenido se re suspendió durante 2 minutos en 800 µl. de una segunda solución compuesta por 10 mM de Tris pH 7,6; 10mM MgCl<sub>2</sub>; 0,5 M NaCl; 0,5% SDS; 2mM EDTA para lisar los núcleos y liberar los ácidos nucleicos en un tubo eppendorf de 1,5 ml. El agregado de un detergente como el SDS (Dodecilsulfato sódico o más comunmente conocido como laurilsulfato sódico), permite eliminar bien las membranas celulares.

El último paso es el de Purificación del ADN y consta de varias fases.

En la primera fase se vuelve a centrifugar 5 minutos a 2000 rpm para disgregar bien el pellet y se transfirió la fase superior a un eppendorf de 1,5 ml nuevamente. A éste se le agregó 200 µl de fenol saturado con Tris 1M (pH8), y 200 µl de solución Sevag (Cloroformo: alcohol isoamílico 24:1), mezclándose por inversión durante 15 minutos y por centrifugación durante un minuto a 1000 rpm. Se volvió a transferir la fase superior a un eppendorf limpio y se agregaron 400 µl de solución Sevag transfiriendo nuevamente la fase superior, pero esta vez evitando aspirar con mucho cuidado la interfase.

En la segunda fase se agregaron 2 volúmenes de etanol helado y se mezclaron por inversión con la finalidad de precipitar el ADN. Se utiliza alcohol por la propiedad del ADN de ser insoluble en el mismo lo que favorece su precipitación.

La tercera fase es la del lavado del pellet, para ello se pescó el ADN con pipetas Pasteur estériles y se sumerge nuevamente en Etanol 70% (se usó un vaso de Bohemia y se cambiaba el etanol regularmente). El exceso de Etanol del ADN se quitó sobre una toalla de papel por inversión y se transfirió el ADN a un tubo Eppendorf vacío de 1,5 ml, rotulándolo con su número correspondiente. Los tubos deben dejarse semiabiertos (cubiertos con una toalla de papel), para permitir que se evapore el etanol.

La cuarta y última fase es la de recuperación del ADN. Una vez que el etanol se evaporó se agregó al precipitado 150 µl de TE (10 mM Tris 1M, pH 8, 1mM EDTA 0,5 M pH8, Trisma base, agua). y se dejó en la heladera a -20°C durante una semana para la completa resuspensión del ADN.

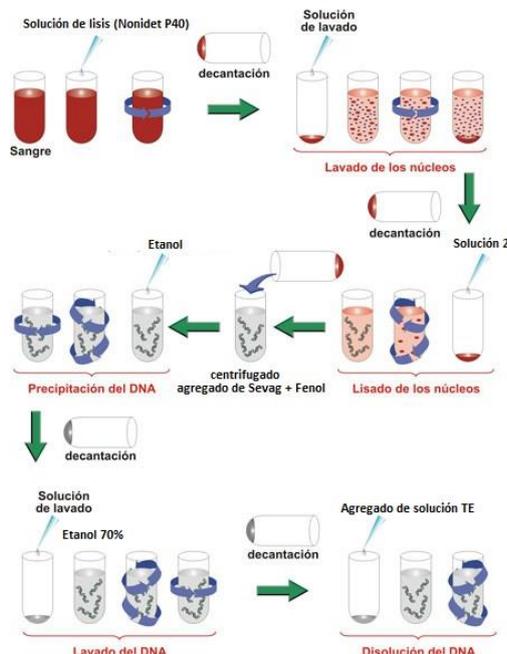


Figura 35. Representación esquemática del procedimiento para la extracción de ADN genómico a partir de sangre entera. Extraído y Modificado de <http://limscarlos.es.tl/DOCUMENTOS-TECNICOS.htm>

### ❖ Cuantificación y Electroforesis en geles de Agarosa.

Las muestras de ADN obtenidas fueron medidas en equipo Nanodrop (Nanodrop ND-1000 Spectrophotometer, BCM), para conocer su concentración y pureza.

Este se basa en medir la cantidad de irradiación UV a una determinada longitud de onda que es absorbida por las bases. La cantidad de ADN de doble cadena de una muestra es calculada por el software automáticamente basándose en que una densidad óptica (OD) medida a 260 nm la producen 50 µg/ml de ADN.

La pureza del ADN se estima leyendo la longitud de onda a 260 y 280 nm. La lectura a 260 permite calcular la concentración de ácido nucleico en la muestra y la de 280 para detectar contaminación con fenol y proteínas. Luego se calcula la tasa de absorbancia entre 260/280. Una tasa de 1,8 la tienen las preparaciones de ADN puro por lo tanto si está contaminada con fenol o proteínas esta relación será significativamente menor a ese valor y la cuantificación no será exacta.

En este caso clínico se trabajó con 1,0 µl de pellet y se obtuvo una concentración de ADN de 361,8 ng/ml con 1,9 de pureza.



Figura 36. Equipo Nanodrop ND-1000 Spectrophotometer, BCM donde se realizó el análisis de pureza y cuantificación de la muestra de ADN extraído.

La confirmación de la presencia de ADN se llevó a cabo mediante electroforesis en un gel de agarosa. Con esta técnica las moléculas de ADN lineales se separan entre si y se hacen “visibles” mediante tinción usando como agente intercalante *Good View™ Nucleic acid stain* en vez de Bromuro de Etidio empleado tradicionalmente. Este colorante emite un color verde fluorescente cuando se une al ADN y puede observarse en un espectofotómetro a una longitud de onda de 530 nm.

Se preparó previamente el gel Agarosa pesando 1,2 gramos de Agarosa los cuales se disolvieron en 100 ml de buffer TBE (54 grs Tris base, 27,5 grs ácido bórico, 20 ml de EDTA 0,5M Ph 8). Se fundió la solución y se agregaron 2,5 ml de *Good View™*. Se preparó el soporte con los peines y se volcó la solución de agarosa cuando bajó la temperatura. Se cargó el gel con las muestras de ADN de nuestra paciente cuantificados previamente y el marcador de peso molecular con el buffer de carga.

Se corrió a 121 mA por media hora y se realizó la lectura en espectofotómetro tomando como control el marcador de peso molecular.

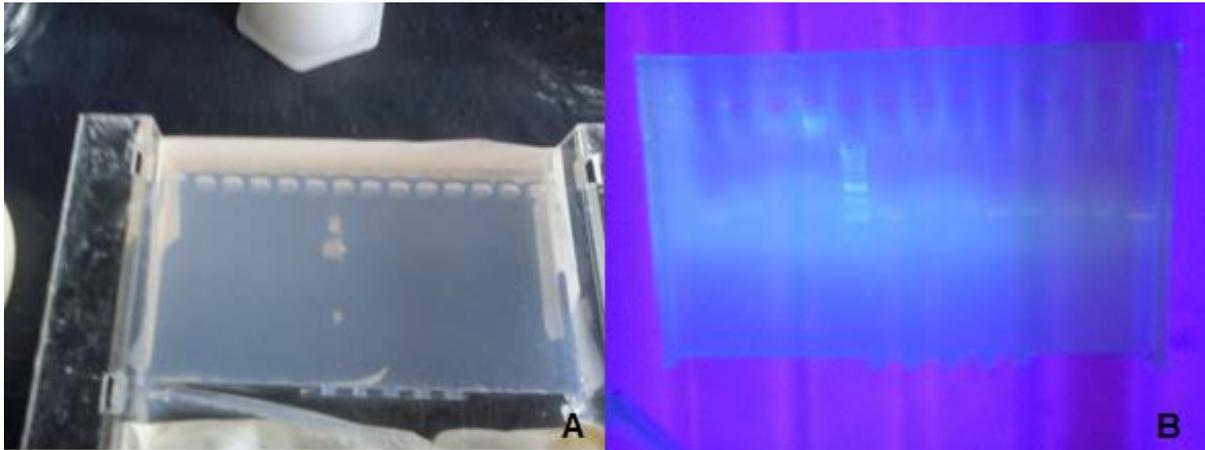


Figura 37. A. Corrida electroforética del ADN cuantificado en geles de Agarosa. B. Visualización en espectrofotómetro de la muestra de ADN corrida por electroforesis y teñida previamente con el agente intercalante Good view™

#### ❖ **Amplificación por PCR de regiones del gen FBN1 citadas en la bibliografía.**

Para la identificación de las mutaciones se amplificaron por PCR convencional las regiones del gen FBN1 identificadas previamente por Singleton y col (2005). utilizando la siguiente pareja de oligonucleótidos y sus respectivos primers de avance y retroceso:

Exón 29 (C3598G>A). : F 5'- GTT TGT TGT GAT CCA CAC CGT CAA A -3' (**MARFAN 29-F**), y R 5'- ACA GCC ACC GTT CAT TAT GCT GAA -3' (**MARFAN 29-R**).

PCR fue llevada a cabo en termociclador propiedad del Departamento de Genética y Mejoramiento Animal de la Facultad de Veterinaria. Se utilizaron 50 µl de solución madre conteniendo 5µl de solución buffer, 4µl de ADN genómico bovino (proveniente de dos machos normales, una hembra normal y nuestra hembra problema), 1µl de dNTPs (cuatro desoxirribonucleótidos trifosfato: dATP, dGTP, dCTP y dTTP), 2µl de primers de avance y 2µl de primers de retroceso, 1µl de Taq polimerasa (termoestable), y el resto de agua.

Dicha solución se sometió a un ciclo de Desnaturalización inicial a 94°C durante 5 minutos (se separan las dos cadenas del ADN molde), y un ciclo de extensión final a 72°C durante 5 minutos (la Taq polimerasa replica las hebras de ADN), intercalando entre ambos 35 ciclos de desnaturalización a 94°C durante 45 segundos y de anillado a 56°C durante 45 segundos (apareamiento de las bases de ambos primers en el sitio donde se encuentra una secuencia complementaria).

El amplicón obtenido al final del proceso fue de 340-350 pares de bases. El mismo se envió a secuenciar usando secuenciador automático MacroGen Inc. Y posteriormente se realizó el análisis de secuencias mediante el programa bioinformático Bioedit (software de dominio público), y BLAST (NCBI <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), comparando con las secuencias del Gen FBN1 de un bovino de referencia normal del Genbank.

### **9.3. Detección de anomalías anatómo-histológicas**

#### ❖ **Obtención y examen macroscópico de las muestras anatómicas.**

Dado que la paciente fue requerida por sus dueños para ser enviada a planta de faena del Frigorífico Canelones, no se pudo realizar una necropsia detallada del animal en Facultad de Veterinaria, como se había propuesto en un primer momento. Sin embargo,

se pudo recuperar el corazón con sus grandes vasos, así como también una muestra de sus tendones flexores digitales para ser estudiados tanto macroscópica como microscópicamente.

Debido a que la ternera fue enviada a planta el 31 de diciembre de 2011 nos encontramos con el inconveniente de no poder fijar de inmediato el material obtenido, por lo tanto, se congeló el mismo a  $-18^{\circ}\text{C}$  para descongelar posteriormente en baño María durante 24hs previo a su fijación en formol al 10%.

El examen macroscópico de las muestras anatómicas se realizó tomando como referencia el procedimiento descrito en el manual de necropsias publicado por Facultad de Veterinaria como material de apoyo para el respectivo curso de Anatomía Funcional y Morfológica.

Para evaluar el corazón, en primer lugar, se examinaron las superficies peri y epicárdicas para luego proceder a su apertura realizando una serie de cortes a lo largo de ambos ventrículos.

Se tomó el corazón con la mano izquierda de manera que el ventrículo izquierdo quedara hacia el lado derecho viendo la superficie auricular del mismo. Para realizar el primer corte se trazó una línea imaginaria paralela al surco paraconal y aproximadamente a un cm hacia la izquierda se hizo un corte penetrando hasta la cavidad del ventrículo derecho que se continuó hasta la arteria pulmonar. En este corte se revisaron epicardio del ventrículo derecho, miocardio, endocardio, endotelio de la arteria pulmonar y la válvula semilunar de tronco pulmonar.

Para realizar el segundo corte a partir de la posición inicial se giró el corazón  $90^{\circ}$  hacia la derecha y tomando como referencia la aurícula se hizo un corte penetrando hasta la cavidad del ventrículo derecho y se continuó hacia arriba llegando a la aurícula derecha y salir a las venas cavas. Se revisó de esta manera endocardio de la pared cardiaca, válvula tricúspide, músculos papilares, cuerdas tendinosas, aurícula derecha, músculos pectinados y venas cavas.

En el tercer corte se regresó nuevamente el corazón a la posición inicial y tomando como referencia el surco paraconal se trazó una línea imaginaria paralela a éste aproximadamente a un cm hacia la derecha donde se realizó un corte penetrando hasta la cavidad del ventrículo izquierdo y dirigiendo el corte hacia la aorta. Antes de llegar a la aurícula se giró la tijera hacia la izquierda y se cortó sobre la arteria pulmonar para exponer de esta manera la salida de la aorta. Se revisaron el epicardio, miocardio ventricular izquierdo, endocardio mural, arteria aorta y válvula aórtica.

Para el último corte partiendo de la posición inicial, se giró nuevamente el corazón  $90^{\circ}$  hacia la izquierda y tomando como referencia la aurícula izquierda se incidió ventrículo izquierdo y se continuó hacia arriba hasta la aurícula izquierda para salir a las venas pulmonares revisando válvula mitral, endocardio mural ventricular y auricular izquierdo, músculos papilares, cuerdas tendinosas, aurícula izquierda, músculos pectinados y venas pulmonares.

El mismo procedimiento se aplicó para examinar el corazón del ternero macho Holando normal de referencia para tratar de detectar la presencia anormalidades anatómicas comparables entre ambos así como también de lesiones valvulares que se citaron en la bibliografía.

### Cortes del corazón

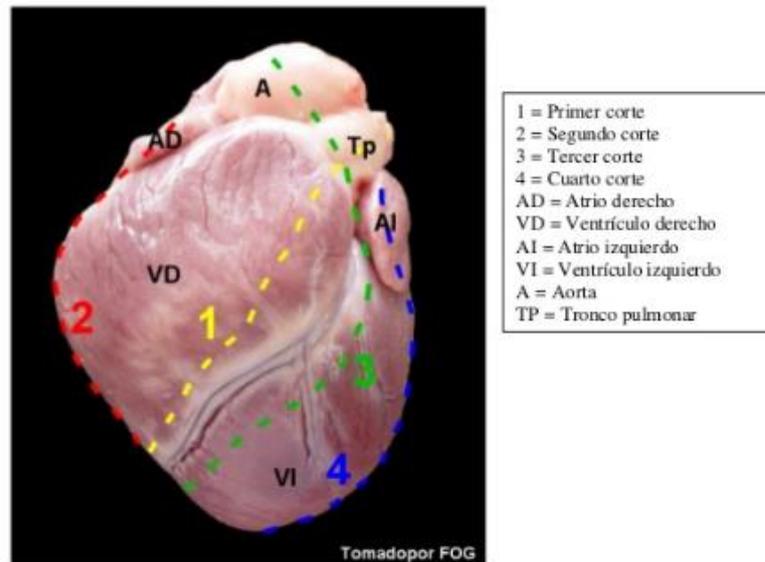


Figura 38. Cortes anatómicos que se realizaron a nivel del corazón de nuestra paciente post- faena para estudiar macroscópicamente sus distintos componentes (Extraído de Manual de Técnicas de Necropsia y Patología General de Ortiz et al., 2006).

### ❖ Examen histopatológico de las fibras del sistema elástico.

Las fibras del sistema elástico fueron identificadas en el laboratorio del Departamento de Histología y Embriología de la Facultad de Medicina (UDELAR), mediante la técnica histológica citada por Monte y col (1996), la cual permite evidenciar sus distintos componentes.

Estas fibras absorben muy poca eosina y en los cortes teñidos con hematoxilina no pueden diferenciarse de otras clases de fibras intercelulares. Esta escasa coloración es debido a que la elastina tiene una baja concentración de aminoácidos polares por lo que se usan otras técnicas selectivas de coloración que se describen a continuación.

Tabla 3. Caracterización histoquímica del sistema fibrilar elástico

CARACTERIZACIÓN HISTOLÓGICA DEL SISTEMA DE FIBRAS ELÁSTICAS	FIBRAS ELÁSTICAS	FIBRAS ELAUNÍNICAS	FIBRAS OXITALÁNICAS
MÉTODO DE RESORCINA – FUCSINA CON OXIDACIÓN PREVIA	+	+	+
MÉTODO DE RESORCINA-FUCSINA SIN OXIDACIÓN PREVIA	+	+	-
MÉTODO DE HEMATOXILINA FÉRRICA DE VERHOEFF	+	-	-

Fuente Monte et al., 2005

El material que se remitió al laboratorio constaba de secciones de Miocardio, Aorta y Tendones Flexores Digitales provenientes de la paciente y de un ternero Holando normal de referencia. Este luego de ser fijado en formol al 10% fue incluido en parafina.

Se realizaron cortes de 6 µm de espesor los cuales fueron coloreados con *Orceína* y *Fucsina Resorcina de Weigert* esta última con y sin oxidación previa para diferenciar entre los distintos tipos de fibras que existen: fibras oxitalánicas (no contienen elastina), elaunínicas (mínima concentración de elastina), y fibras elásticas propiamente dichas (mayor concentración de elastina),(Monte et al., 2006).

La técnica de orceína se fundamenta en teñir las fibras elásticas con un colorante débilmente ácido de origen vegetal el cual se fija selectivamente aunque sin especificidad sobre estos elementos. Disuelto en solución alcohólica de ácido clorhídrico posee una particular afinidad por el tejido elástico. Puede utilizarse cualquier fijador pero los más usados son el alcohol y la formalina. Las fibras elásticas se diferencian porque aparecen de un color marrón rojizo. Con la técnica de Fucsina las fibras elásticas se tiñen de violeta oscuro a negro. Mediante microscopía óptica se evaluaron minuciosamente los distintos preparados obtenidos en busca de la existencia de anomalías en dichas fibras elásticas comparando los hallazgos con los citados en la bibliografía.

## **10. DISCUSIÓN DEL CASO**

Si bien el examen físico nos orientaba desde un principio a que la patología de base de la paciente se encontraba en el sistema cardiovascular ningún signo clínico era concluyente para poder establecer un diagnóstico etiológico certero. A su vez, nos encontramos con la gran dificultad de que en la bibliografía existente sobre grandes animales no se le dedica lo suficiente a este tipo de enfermedades debido a que por los fines con los que se utilizan los mismos, no es común que se presenten y de hacerlo no es rentable para los productores invertir en su diagnóstico y tratamiento. Las cardiopatías congénitas son las enfermedades que primero deben considerarse en el diagnóstico diferencial cuando nos enfrentamos a un animal que manifiesta un problema cardiovascular próximo al nacimiento.

Cuando a la auscultación se evidenció un soplo continuo en "maquinaria" se consideró a la persistencia del conducto arterioso como diagnóstico presuntivo principal del caso ya que el mismo es un signo típico de encontrar en esta patología así como también el pulso saltón o hiperquinético y el aumento de amplitud de las ondas R al electrocardiograma. Sin embargo la presencia de otros signos como el signo de Musset, la danza arterial y el temblor carotideo no suelen presentarse sino que son característicos de otra enfermedad denominada insuficiencia valvular aórtica.

Mediante la ecocardiografía Doppler color como se describió anteriormente, se descartaron todas las cardiopatías congénitas que se habían planteado como la Persistencia del Foramen oval, Defectos del Tabique Interventricular y Tetralogía de Fallot, las cuales ya podían ser descartadas desde el inicio ya que ninguna de ellas cursa con un soplo continuo como el que se auscultaba en este caso. Se llegó al diagnóstico positivo de insuficiencia valvular aórtica; la cual fue causada por una gran dilatación (aneurisma), a nivel de la raíz aórtica (anillo aórtico medía 6,7 cm en vez de 4,8 cm), lo que provocó la separación de las valvas aórticas y no les permitió coaptar debidamente dando lugar a un reflujo constante de eyección y regurgitación. Este reflujo se tradujo en un soplo continuo que imitó al de la persistencia del conducto arterioso, producto de la sumatoria del soplo holodiastólico clásico causado por la propia insuficiencia aórtica con el soplo sistólico (eyectivo) aórtico por hiperflujo sanguíneo a nivel arterial.

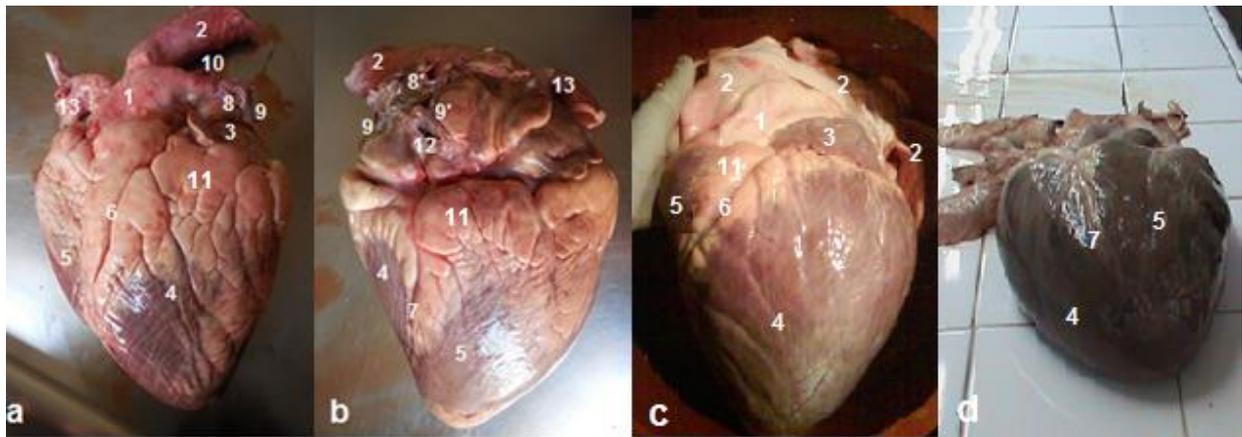
En la bibliografía se describe al Síndrome de Marfan Bovino como la principal patología hereditaria causante de aneurismas progresivos en aorta ascendente y predisponente

a la disección de las láminas medias de las grandes arterias con su consecuente ruptura y muerte aguda de terneros a edades tempranas debido a que estos animales presentan un defecto en el metabolismo de la fibrilina, componente fundamental del sistema fibrilar elástico. Por tal motivo, se sospechó que el citado síndrome podría estar involucrado en la etiología de la insuficiencia aórtica hallada.

Los resultados del examen macroscópico de las muestras de corazón y grandes vasos evidenciaron:

### A la inspección externa:

- El pericardio ya había sido removido previamente durante el acto de faena.
- Tamaño cardíaco global aumentado, corazón de aspecto globular y de punta redondeada coincidente con una miocardiopatía dilatada moderada.
- Claro agrandamiento del ventrículo izquierdo (ápex de aspecto redondeado en comparación con el normal) y aneurisma de aorta ascendente de 12,4 cm diámetro.



**Figura 39.** Vistas de cara izquierda o auricular (a). Y cara derecha o atrial (b). de corazón bovino normal. En c y d se observan las mismas vistas respectivamente, pero del corazón de la paciente para comparar sus diferentes estructuras anatómicas. El animal control era un macho de la raza Holando de dos años de edad que fue faenado para consumo familiar en la ciudad de Canelones, no presentaba patologías de ningún tipo. 1. Tronco pulmonar 2. Aorta 3. Aurícula izquierda 4. Ventrículo izquierdo 5. Ventrículo derecho 6. Surco Paraconal 7. Surco subsinusal 8. Arteria pulmonar izquierda 8'. Arteria pulmonar derecha 9. Vena pulmonar izquierda 9'. Vena pulmonar derecha 10. Remanente de conducto arterioso seccionado 11. Grasa epicárdica 12. Vena cava caudal seccionada 13. Vena cava craneal.



**Figura 40.** a. Aneurisma de aorta b. Aorta normal y su relación con los grandes vasos de un corazón normal. 1. Aorta 2. Tronco pulmonar 3. Aurícula izquierda

- d. Desfragmentación leve de la pared aórtica ascendente con una disminución en el espesor de la misma debido a la presencia de aneurisma.



Figura 41. Desfragmentación de la pared aórtica

- e. Sin alteraciones a nivel del tronco pulmonar y paredes musculares cardíacas. No se encontraron signos de taponamiento cardíaco, ni de ruptura o laceración arterial.
- f. Escasa cantidad de tejido adiposo epicárdico comparativamente con el corazón del animal normal. Este tejido es especialmente responsable del 50-70% de la energía que utiliza el músculo cardíaco para funcionar.

#### **A la inspección interna:**

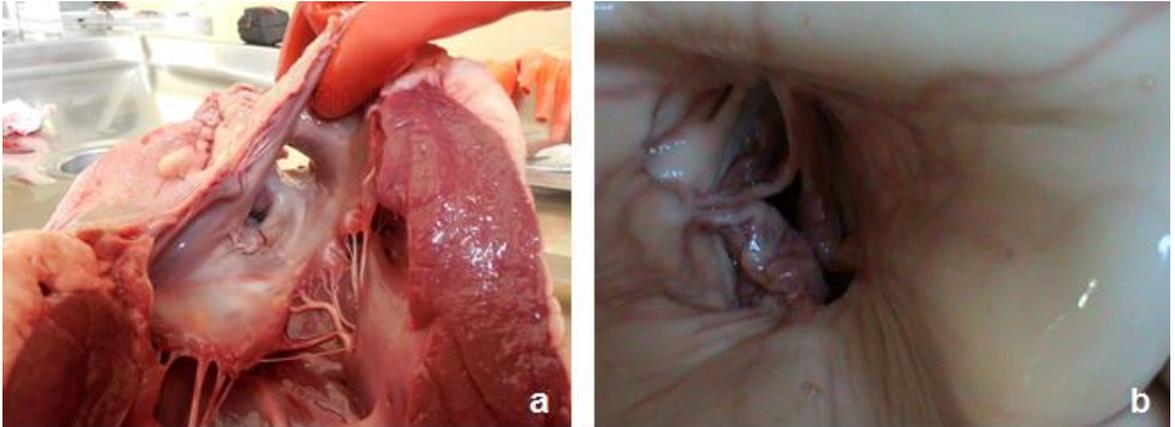
- a. Se comprueba al corte transversal del corazón la presencia de leve hipertrofia excéntrica de la pared ventricular izquierda. Este tipo de hipertrofia se caracteriza porque aumenta tanto la masa muscular del ventrículo izquierdo como el volumen de dicha cámara y constituye un mecanismo de compensación cardíaca en respuesta a una sobrecarga de volumen.



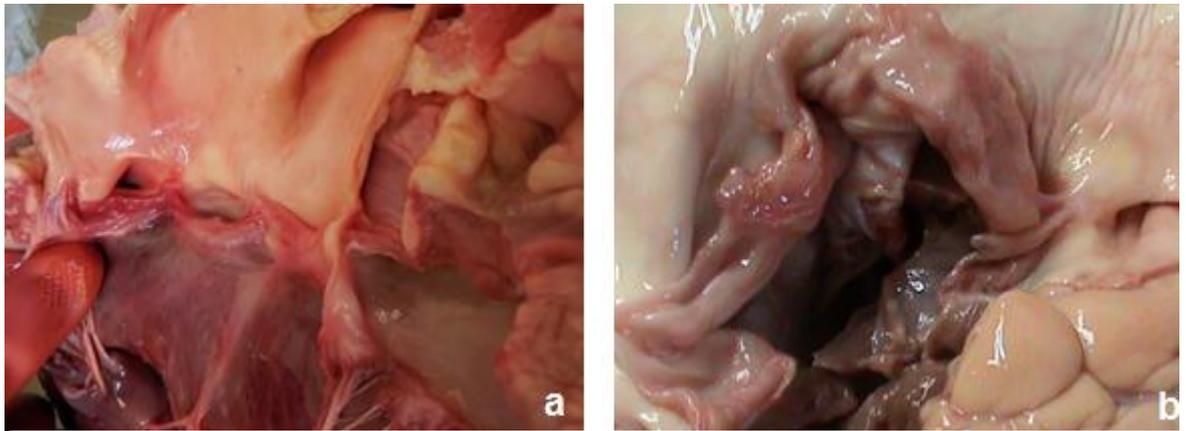
Figura 42. Corte transversal de ventrículo izquierdo

- b. No coaptación de valvas sigmoideas aórticas en posición normal dejando una gran luz central lo que verifica la gran insuficiencia que se evidenció en la ecocardiografía. Al corte longitudinal de la arteria aorta a nivel de su raíz, dichas

valvas no adoptaron la forma de cúpula característica sino que presentaron una forma indefinida e irregular debido al aneurisma.

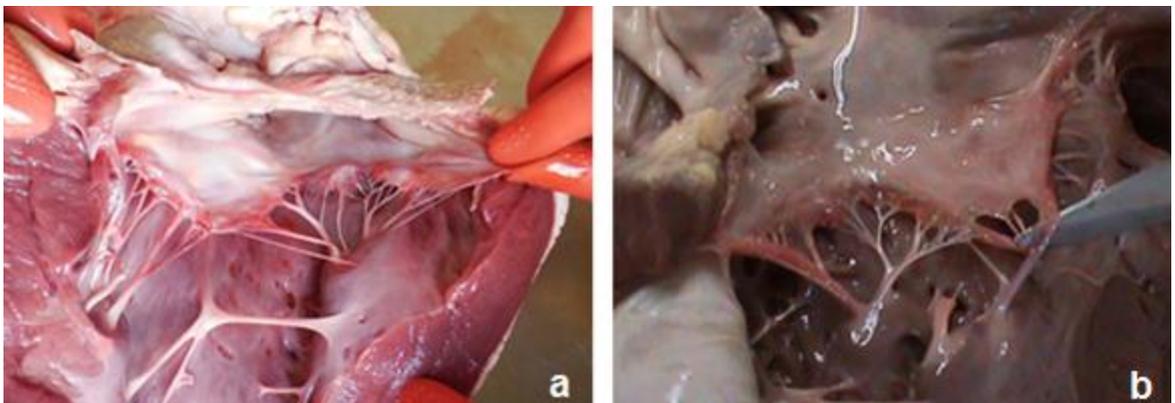


**Figura 43. a. Válvula aórtica normal b. Válvula aórtica insuficiente.** Nótese la pared aórtica debilitada, con aneurisma local, márgenes valvulares tensos y cúspides blandas, prolapsadas que dejan ver una gran luz en el centro valvular.



**Figura 44. Corte longitudinal a nivel de la raíz aórtica normal (a). Y patológica (b).**

- c. Sin alteraciones a nivel de la válvula mitral y en el resto de las válvulas cardiacas. No se identificaron lesiones degenerativas que destacar ni alteraciones a nivel de las cuerdas tendinosas y músculos papilares.



**Figura 45. Visualización de la válvula mitral del animal control normal (a). Y de la paciente (b).** Macroscópicamente no se comprueba la presencia de lesiones degenerativas evidentes. Se observa nítidamente la estructura normal de dicha válvula similar a la de un "paracaídas", compuesta por dos cúspides que se fijan a los músculos papilares mediante cuerdas tendinosas.

Se prestó especial atención a la válvula mitral dado que en los humanos con síndrome de Marfan es muy común de ver la degeneración mixomatosa de la misma. Se identifica macroscópicamente por engrosamiento de una o ambas valvas, cúspides onduladas, flácidas y la mayoría de las veces éstas se hallan prolapsadas hacia la luz de la aurícula izquierda.

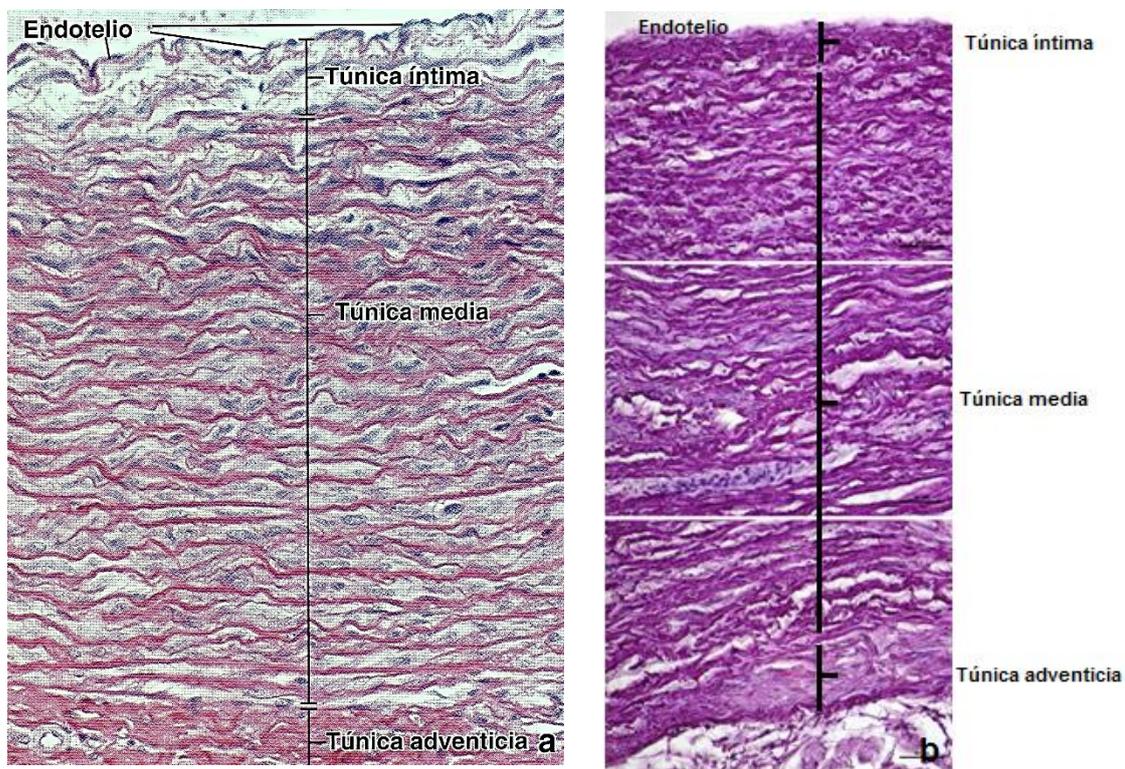
La insuficiencia aórtica confirmada macroscópicamente fue la causante de la mayoría de las manifestaciones patológicas halladas ya que debido a la regurgitación constante de sangre desde la aorta al ventrículo izquierdo se instaló una sobrecarga de volumen en dicha cámara (aumento de la precarga), que puso en marcha los diferentes mecanismos de compensación cardiaca para poder eyectar mayor cantidad de sangre en cada sístole : dilatación e hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo y aumento de la fuerza de contracción miocárdica.

La dilatación del ventrículo permite aumentar su volumen de expulsión sin incrementar el acortamiento de cada unidad contráctil. Por ello, una insuficiencia aórtica grave puede cursar con una fracción de eyección normales y con un aumento del volumen y de la presión telediastólica. Este último punto explicaría porque la paciente presentó una fracción de acortamiento normal y por lo tanto también una Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normales.

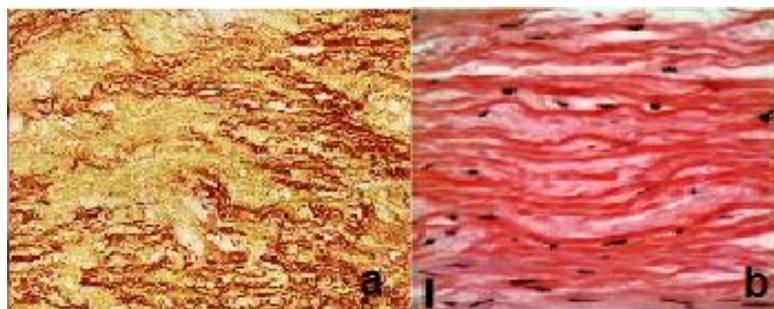
Ahora bien: ¿cómo podemos explicar la presencia de efusiones pericárdica, pleural y edema submandibular que presentaba la paciente siendo que la misma estaba compensando su insuficiencia cardiaca izquierda? Suponemos que en este caso, la teoría más factible sería un síndrome de vena cava craneal, en el cual el gran aneurisma de aorta ascendente que presentaba la paciente estaría comprimiendo a la vena cava craneal dificultando el retorno venoso hacia la aurícula derecha con la consecuente aparición de edemas regionales en la mitad superior del cuerpo (cabeza, cuello y tórax).

Otra teoría que se manejó pero que no se confirmó debido a que no se realizaron estudios a nivel pulmonar, fue la presencia de *Cor Pulmonale*. Es decir, que la paciente presentara una insuficiencia cardiaca derecha ocasionada por una gran hipertensión pulmonar secundaria a una lesión en el parénquima pulmonar. En pacientes con síndrome de Marfan es muy común que se den bronquiectasias así como también son muy comunes las bronconeumonías. En el proceso de resolución de un cuadro neumónico pueden persistir elementos fibrosos en los pulmones que interfieran con la circulación pulmonar y podrían ser estos los responsables de un aumento de la presión pulmonar que daría lugar a la insuficiencia cardiaca derecha. Hay que destacar de este último punto que la paciente en estudio, presentaba predisposición para desarrollar neumonías frecuentes que no cedían con el tratamiento antibiótico parenteral convencional.

En cuanto a los resultados del examen histopatológico de muestras anatómicas remitidas a Facultad de Medicina, se encontró una leve desorganización de las fibras elásticas a nivel de la túnica media aórtica. Este hallazgo no sería significativo si lo comparamos con lo descrito en la bibliografía, ya que los terneros que padecen síndrome de Marfan en general muestran una grave fragmentación de la media arterial con una pérdida evidente de sus fibras elásticas las cuales son sustituidas en su mayoría por fibras colágenas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en este caso, la paciente no presentaba una disección arterial avanzada macroscópicamente como para visualizar grandes cambios a nivel histológico.



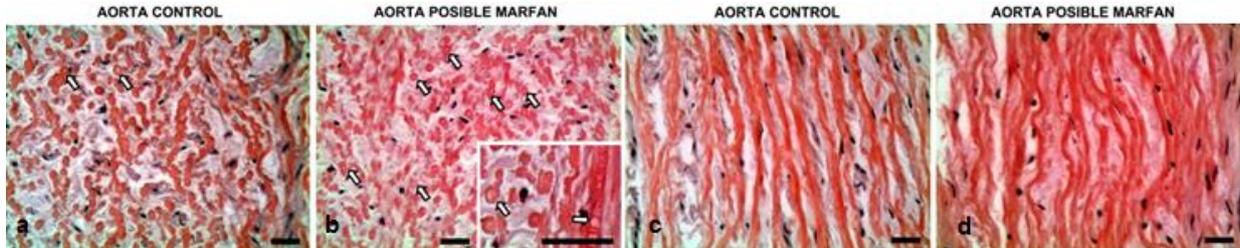
**Figura 46. Microfotografía de pared aórtica normal (a), (Ross y Pawlina, 2012) y de la ternera en estudio (b).** Ambos representan cortes transversales de aorta teñidos con resorcina-fucsina de Weigert para la identificación de sus tres capas: túnica íntima, media y adventicia.



**Figura 47. Microfotografía de túnica media aórtica teñida con Orceína de un paciente diagnosticado con Síndrome de Marfan (a), (Pampin y García, 2005) y de la ternera en estudio (b).** Microscópicamente la ternera en estudio evidenció una leve pérdida de orientación paralela de sus fibras elásticas pero no se encontró ni fragmentación, ni depleción, ni degeneración quística de las mismas como se observa en a.

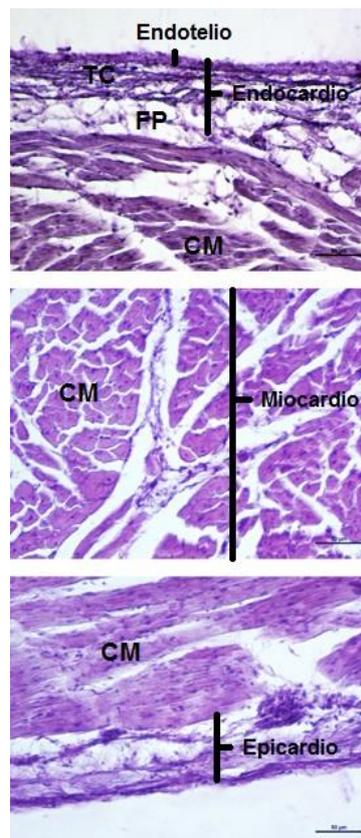
Al comparar posteriormente la media aórtica de la paciente con la del ternero normal que se usó como control no se encontraron diferencias significativas entre ambas. Al corte longitudinal de la aorta en estudio las fibras elásticas mantenían su disposición en paralelo unas con otras y en determinados tramos parecían “desorganizadas” por su aspecto más ondulado con respecto a las fibras del animal normal. Esta desorganización pudo haberse debido a las diferencias de preparación de los cortes por parte del operario más que a una patología de base específica.

Lo que si llamó la atención fue la aparición de ciertas “estructuras” circulares huecas al corte transversal de ambas aortas que se hallaron en mayor número en la aorta de la ternera en estudio y que no se pudo confirmar a que corresponden. Se pensó que podrían deberse a artefactos de técnica por el proceso de congelado/ descongelado al que fueron sometidas las muestras previo a su fijación en formol.



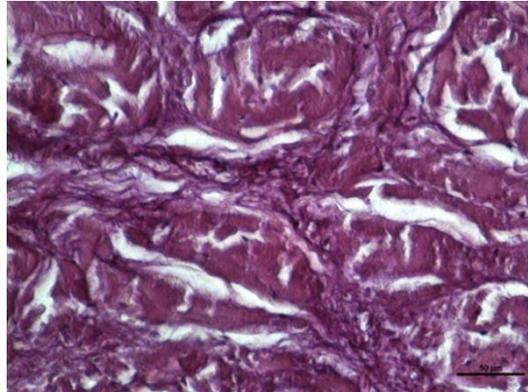
**Figura 48. Microfotografías de cortes transversales (a y b). Y longitudinales (c y d), de túnica media de aorta normal y del animal en estudio teñidos con orceína para la observación del sistema fibrilar elástico. Las flechas blancas indican las “estructuras” circulares huecas que se hallaron y que podrían corresponder a artefactos de técnica. Nótese que aparecen en mayor número en la aorta del animal en estudio que en la del animal normal.**

No se identificó ningún tipo de lesión microscópica a nivel de las paredes ventriculares cardiacas derecha e izquierda.



**Figura 49. Microfotografía de la pared ventricular izquierda de la paciente teñida con Fucsina-Resorcina de Weigert. Se observan las tres capas constituyentes de la pared ventricular: Endocardio, Miocardio y Epicardio. Obsérvese que el endocardio consiste en una delgada capa interna constituida por un epitelio simple plano llamado endotelio, una capa media de tejido conjuntivo (TC) denso subendotelial con células musculares lisas y una capa externa subendocárdica que contiene fibras de Purkinje (FP) componentes del tejido de conducción especializado del corazón. El miocardio, capa intermedia, está formado por fibras musculares cardiacas (CM). Los vasos sanguíneos visibles se hallan en el epicardio, la capa más externa, y están rodeados por tejido adiposo.**

Si bien al examen físico de la paciente no se encontraron alteraciones a nivel del sistema músculo-esquelético propias del Síndrome de Marfan, se analizaron de igual manera muestras de tendones flexores de los dedos ya que estos son tejidos que presentan un gran número de fibras elásticas las cuales le confieren sus propiedades fisiológicas características; no hallándose lesiones significativas que destacar.

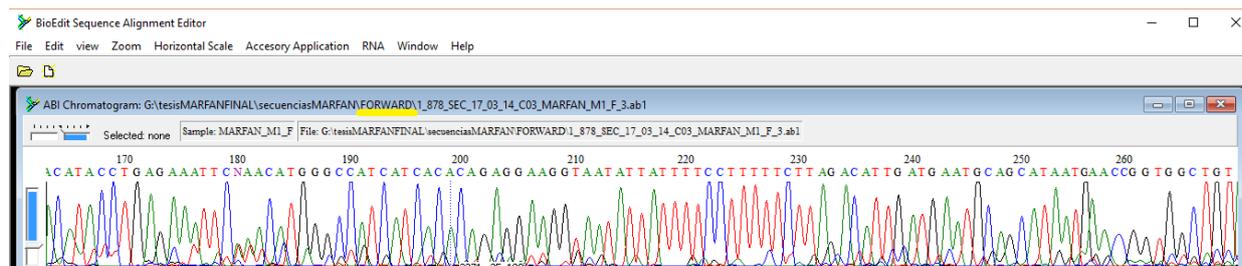


**Figura 50. Microfotografía de la región epitendinosa de tendón flexor digital superficial de la paciente. Nótese la disposición característica de esta región constituida por tejido conjuntivo laxo irregular.**

Como resultado del alineamiento de las secuencias del exón-intron 29 del gen FBN1 que se llevó a cabo con el programa informático BIOEDIT se observó a nivel de la región intrónica de la ternera problema que aparece un cambio de bases G/A o SNP (polimorfismo de un solo nucleótido) mientras que en la secuencia de referencia y en los otros animales analizados se encuentra la base A.

Si bien los intrones son fragmentos de ADN que están presentes en un gen pero que no codifican ningún fragmento proteico ya que son eliminados en el proceso de maduración del ARN, una mutación cercana al sitio de splicing (corte y empalme) del ARN podría traer como consecuencia la aparición prematura de un codón de stop, la pérdida de un exón o inclusión de un intron o puede variar la localización del sitio de splicing lo que originaría la inserción o delección de aminoácidos con la pérdida de la pauta de lectura originándose cadenas de ARN más cortas que darían lugar a una proteína anormal.

Por lo tanto este caso podría bien corresponder al tipo de mutación descrita por Robinson et al. (2002) o mutación que omite exones en el sitio de empalme la cual daría lugar a una fibrilina más corta capaz de formar miofibrillas pero con una alineación defectuosa como se observó al estudiar microscópicamente la media arterial y que explicaría las alteraciones cardiovasculares halladas en la paciente.



**Figura 51. Cromatograma de secuencia FORWARD del animal problema.**

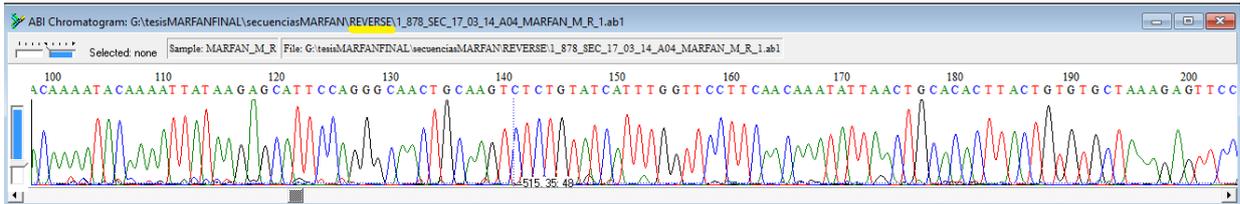


Figura 52. Cromatograma de secuencia REVERSE del animal problema.

**Bos taurus breed Hereford chromosome 10, Bos\_taurus\_UMD\_3.1, whole genome shotgun sequence**

LOCUS ..... AC\_000167..... 264033 bp ..... DNA.....linear ....  
 CON 06-AUG-2013  
 DEFINITION Bos taurus breed Hereford chromosome 10,  
 Bos\_taurus\_UMD\_3.1, whole  
 ..... genome shotgun sequence.  
 ACCESSION.... AC\_000167 REGION: 61877819..62141851 GPC\_000000179  
 VERSION ..... AC\_000167.1 GI:258513357  
 DBLINK ..... BioProject: PRJNA33843  
 ..... Assembly: GCF\_000003055.

**product="fibrillin-1 isoform X1"**

**SECUENCIA MARFAN CON LOS PRIMERS EXTRAÍDA DEL GENBANK**

NCBI Reference Sequence: AC\_000167.1

g t t t g t t g t g a t c c a c a c c g t c a a a g g c t t g g c a t a g t c a a t g a a g c a g a a g t a g a t g t t t t t  
 c t g g a a c t c t t t a g c a c a c a g t a a g t g t g c a g t t a a t a t t t g t t g a a g g a a c c a a a t g a t a c a g  
 a g a c t t g c a g t t g c c c t g g a a t g c t c t t a t a a t t t t g t a t t t t g t t t t g g t t t t a c t t g a c t c  
 a t a c a t a c c t g a g a a a t t c a a a c a t g g g c c a t c a t c a c a c a g a g g a a g g t a a t a t t a t t t t c c t  
 t t t t e t t a g a c a t t g a t g a a t g c a g c a t a a t g a a c g g t g g c t g t

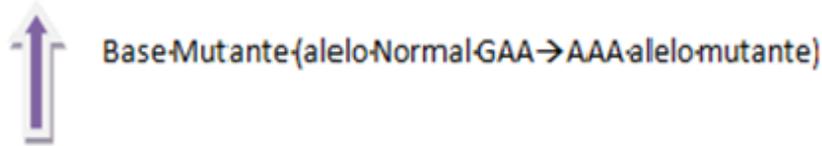


Figura 53. Fragmento amplificado al realizar el alineamiento con la secuencia de referencia del banco de genes (Gen Bank), identificada con secuencias de Bos Taurus y en particular con el gen FBN1. En color rojo el primer Marfan 29-F o forward, en celeste el primer Marfan 29-R o reverse, en verde la región intrónica y en amarillo el exón 29. La flecha azul está indicando la localización de la mutación descrita por Singleton y col. (2005).

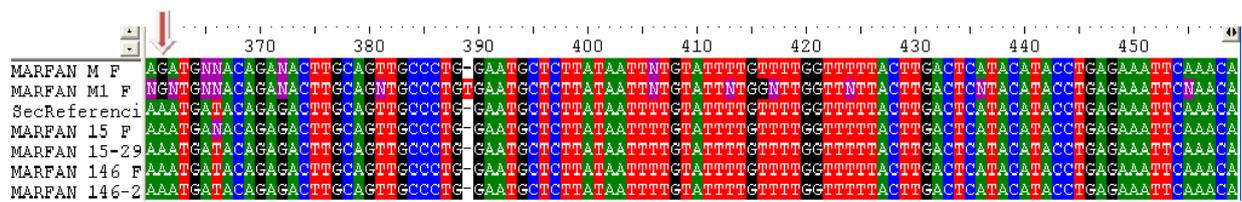
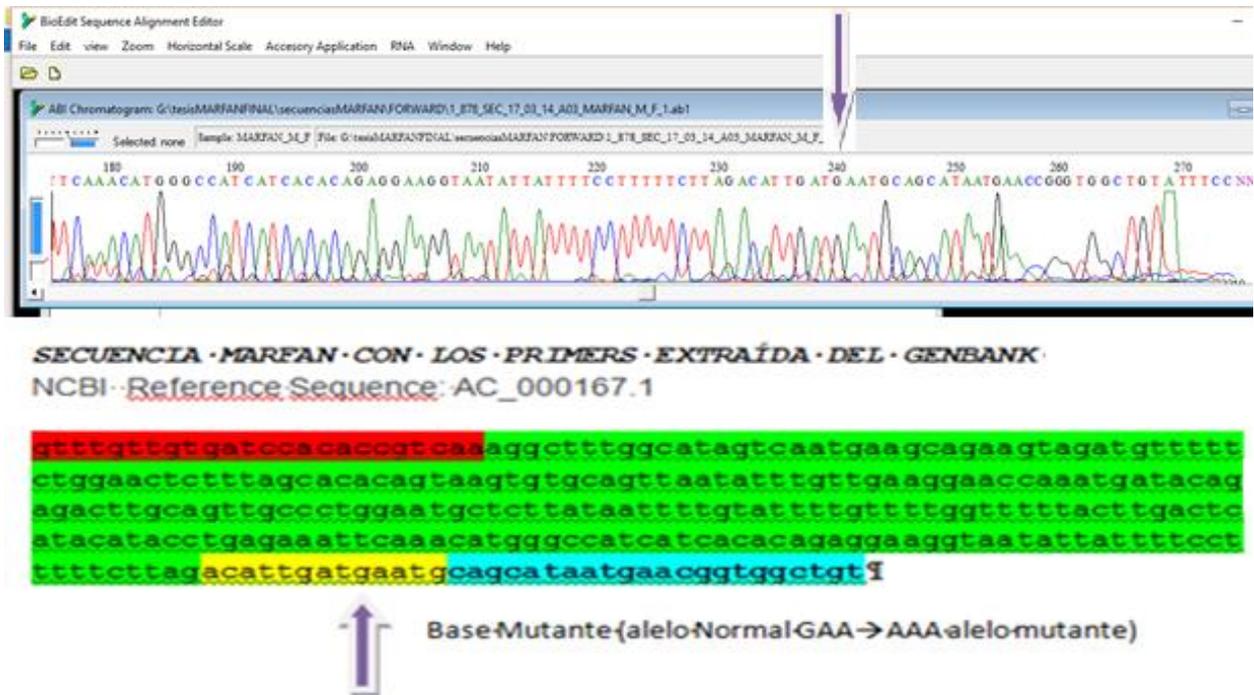


Figura 54. Resultados del alineamiento de las secuencias de parte del exón-intron 29 del gen FBN1 realizadas con el programa informático de diseño público BIOEDIT. La flecha rosada indica el lugar donde ocurre la mutación G/A (SNP) a nivel de la región intrónica del animal problema. Se realizó la secuenciación por duplicado de las cadenas forward y reverse de 4 bovinos (incluido el animal problema) de la raza Holando: 2 animales machos, una hembra normal y la hembra del caso clínico. MF y M1 F es la hembra problema, SecReferencia es la secuencia de referencia bajada del Gen Bank, 15 F es la secuencia de un macho normal, 146-F y 146-2 es la secuencia de una hembra normal.

No se encontró la mutación descrita por Singleton y col. (2005) a nivel de la base 240 ya que no se identificó ningún cambio de bases a ese nivel con respecto a los animales de referencia que fueron secuenciados y a la secuencia normal de referencia del Gen Bank.



**Figura 55. Cromatograma de la secuencia forward del animal problema comparada con la secuencia de referencia del Gen Bank.** Comparando las secuencias de bases nitrogenadas entre ambas secuencias se observa que a nivel de la base 240 (Flecha violeta) donde se presentó la mutación descrita en 2005 por Singleton y col. no existe ningún cambio de base manteniéndose la guanina normal para dicha secuencia.

## **11. CONCLUSIONES**

El caso clínico presentado reúne la mayoría de las manifestaciones cardiovasculares descritas para este síndrome en su forma neonatal: desarrollo de insuficiencia aórtica severa propiciada por un gran aneurisma de aorta ascendente y la presencia de disección de carótida externa derecha.

No se evidenciaron lesiones histológicas a nivel de la capa media arterial aórtica que justificaran tales manifestaciones ya que la alteración microscópica hallada a nivel de las fibras elásticas no fue significativa y se limitó a una leve desorganización fibrilar.

No se encontraron lesiones oculares características como la ectopia lentis ni musculo esqueléticas como ser deformaciones en los miembros y columna vertebral así como tampoco existían antecedentes familiares acerca de esta patología. No obstante, la paciente presentó hernia umbilical y bronconeumonías de difícil manejo, ambas manifestaciones descritas como criterios menores de diagnóstico para esta enfermedad en humanos.

La mutación localizada a nivel de la región intrónica como resultado del alineamiento de las secuencias del exón-intron 29 del gen FBN1 confirmó que el caso presentado podría tratarse de una Fibrilinopatía ya que afectaría el correcto corte y empalme de exones durante el proceso de splicing del ARN mensajero inmaduro con la consecuente traducción de una fibrilina más corta que dio lugar a la organización defectuosa del sistema fibrilar elástico presente.

Al no haberse podido detectar otras alteraciones anatómicas, histopatológicas y moleculares específicas descritas en el síndrome de Marfan describiremos este caso presentado al igual que Hirano y col. (2011) como una enfermedad similar al síndrome de Marfan por ser esta la Fibrilinopatía más prevalente descrita hasta el momento en la bibliografía consultada.

## **12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Agerholm, J.S.; Lund, A.M.; Bloch, B.; Reibel, J.; Basse, A.; Arnbjerg, J (1994). Osteogenesis Imperfecta in Holstein-Friesian Calves. *Journal of Veterinary Medicine*; 41: 128-138.
2. AVEPA (2007). *Cardiorrespiratorio Avanzado*. Disponible en: [http://avepa.org/pdf/proceedings/Medicina%20Cardiorrespiratoria Avanzado.pdf](http://avepa.org/pdf/proceedings/Medicina%20Cardiorrespiratoria%20Avanzado.pdf)  
Fecha de consulta: 12/06/16
3. Barriales-Villa, R.; García-Giustiniani, D.; Monserrat, L (2011). Genética del Síndrome de Marfan. *Cardiocyte*; 46(3):101-104.
4. Bastante, T.; Borja, M.; Iborra, C.; Suárez, A.; González, J.J.; Bordes, S.; Martínez, P.; Molina, M.; Balbacid, E.J.; Jurado, A.; Fernández, R.; De Agustín, J.A.; Vivas, D.; Núñez, I.; Pozo, E.; Borrego, L.; Cobos, M.A.; García, J.C.; Ortiz, A.F.; Macaya de Miguel, C (2006). *Manual AMIR de cardiología y cirugía cardiovascular*. 3ª ed. Madrid, Ed. Grafinter, 92p.
5. Belerenian, G.C.; Mucha, C.J.; Camacho, A.A (2001). *Afecciones Cardiovasculares en Pequeños animales*. Buenos Aires, Ed. Inter-Médica, 324p.
6. Besser, T.E.; Potter, K.A.; Bryan, G.M.; Knowlen, G.G (1990). An animal Model of the Marfan Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*; 37:159-165.
7. Bonow, R.O.; Mann, D.L.; Zipes, D.P.; Libby, P.; Braunwald, E (2013). *Braunwald Tratado de cardiología. Texto de medicina cardiovascular*. 8ª ed. Barcelona, Ed. Elsevier, 2078p.
8. Byers, P.H (2004). Determination of the molecular basis of Marfan syndrome: a growth industry. *The Journal of Clinical Investigation*; 114: 161-163.
9. Cañadas, V.; Vilacosta, I.; Bruna, I.; Fuster, V (2010 a). Marfan Syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nature Reviews Cardiology*; 7: 256-265.
10. Cañadas, V.; Vilacosta, I.; Bruna, I.; Fuster, V (2010 b). Marfan Syndrome. Part 2: treatment and management of patients. *Nature Reviews Cardiology*; 7: 266-276.
11. Colige, A.; Sieron, A.L.; Li, S.W.; Schwarze, U.; Petty, E.; Wertelecki, W.; Wilcox, W.; Krakow, D.; Cohn, D.H.; Reardon, W.; Byers, P.H.; Lapière, C.M.; Prockop, D.J.; Nusgens, B.V (1999). Human Ehlers-Danlos syndrome type VII C and bovine dermatosparaxis are caused by mutations in the procollagen I N-proteinase gene. *The American Journal of Human Genetics*; 65(2): 308-317.
12. Collod-Bérout, G.; Boileau, K (2002). Marfan syndrome in the third Millennium. *European Journal of Human Genetics*; 10: 673-681.

13. De Paepe, A.; Devereaux, R.B.; Dietz, H.C.; Hennekam, R.C.; Pyeritz, R.E (1996). Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics*; 62: 417-426.
14. Dietz, H.C.; McIntosh, I.; Sakai, L.Y.; Corson, G.M.; Chalberg, S.C.; Pyeritz, R.E.; Francomano, C.A (1993). Four novel FBN1 mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan Syndrome. *Genomics*; 17: 468-475.
15. Downing, A.K.; Knott, V.; Werner, J.M.; Cardy, C.M.; Campbell, I.D.; Handford, P.A (1996). Solution structure of a pair of calcium-binding epidermal growth factor-like domains: implications for the Marfan Syndrome and other genetic disorders. *Cell* ;85: 597-605.
16. Dyce, K.M.; Sack, W.O.; Wensing, C.J.G.; Rodriguez, E.; Camón, J (2004). *Anatomía Veterinaria*. 2ª ed. Méjico, Ed. McGraw-Hill Interamericana, 956 p.
17. Farreras, P.; Rozman, C.; von Domarus, A.; Cardellach, F (2012). *Medicina Interna*. 17ª ed. Barcelona, Ed. Elsevier, 3111p.
18. Fawcett, D. W (1995). *Tratado de Histología- Bloom Fawcett*. 12ª ed. Madrid, Ed. Mc Graw Hill- Interamericana, 1044p.
19. Gloobe, H (1989). *Anatomía aplicada del bovino*. San José de Costa Rica, Ed. Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura, 238 p.
20. Habashi, J.P.; Judge, D.P.; Holm, T.M.; Cohn, R.D.; Loeys, B.L.; Cooper T.K.; Myers, L.; Klein, E.C.; Liu, G.; Calvi, C.; Podowski, M.; Neptune, E.R.; Halushka, M.K.; Bedja, D.; Gabrielson, K.; Rifkin, D.B.; Carta, L.; Ramirez, F.; Huso, D.L.; Dietz, H.C (2006). Losartan, an AT1 Antagonist, Prevents Aortic Aneurysm in a Mouse Model of Marfan syndrome. *Science*; 312 (5770): 117-121.
21. Hemelrijk, C.; Renard, M.; Loeys, B (2010). The Loeys-Dietz syndrome: an update for the clinician. *Current Opinion in Cardiology*; 25(6): 546-551.
22. Hirano, T.; Matsushashi, T.; Kobayashi, N.; Watanabe, T.; Sugimoto, Y (2011). Identification of an FBN1 mutation in bovine Marfan Syndrome-like disease. *Animal Genetics*; 43: 11-17.
23. Hollister, D.; Godfrey, M.; Sakai, L.; Pyeritz, R (1990). Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar system in the Marfan syndrome. *The New England Journal of Medicine*; 323: 152-159.
24. John, S.; Weitzner, G.; Rozen, R.; Sriver, C (1991), Rapid procedure for extracting genomic DNA from leukocytes. *Nucleic Acids Research*; 19:211-212.
25. Judge, D.P.; Biery, N.J.; Keene, D.R.; Geubtner, J.; Myers, L.; Huso, D.L.; Sakai, L.Y.; Dietz, H.C (2004) Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *Journal of Clinical Investigation*; 114(2):172-181.

26. Judge, D.P.; Dietz, H.C (2005). Marfan's syndrome. *The Lancet*; 366: 1965-1976.
27. Kaartinen, V.; Warburton, D (2003). Fibrillin controls TGF- $\beta$  activation. *Nature Genetics*; 33: 331-332.
28. Kainulainen, K.; Pulkkinen, L.; Savolainen, A.; Kaitila, I.; Peltonen, L (1990). Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *The New England Journal of Medicine*; 323: 935-939.
29. Keane, M.G.; Pyeritz, R.E (2008). Medical Management of Marfan syndrome. *Journal of the American Heart Association*; 117: 2802-2813.
30. Kettle, S.; Yuan, X.; Grundy, G.; Knott, V.; Downing, A.K.; Handford, P.A (1999). Defective calcium binding to fibrillin-1: consequence of an N2144S change for fibrillin-1 structure and function. *Journal of Molecular Biology*; 285: 1277-1287.
31. Kliegman, R.M; Stanton, B.F; St. Geme, J.W; Schor, N.F; Behrman, R.E (2013). *Nelson Tratado de Pediatría*. 19ª ed. Barcelona, Ed. Elsevier, 2689 p.
32. Kodolitsch, Y.V.; Robinson, P.N (2007). Marfan syndrome: An update of genetics, medical and surgical management. *Heart*; 93:755-760.
33. König, H.E.; Liebich, HG.; Bragulla, H.; Budras, K.D.; Cervený, C.; Maierl, J.; Mülling, C.; Reese, S., Ruberte, J.; Sautet, J (2005). König-Liebich : Anatomía de los animales domésticos. Organos, Sistema circulatorio y Sistema nervioso. 2ª ed. Buenos Aires, Ed. Medica Panamericana, 650 p.
34. Kumar, V.; Abbas, A.K.; Aster, J.C (2013). *Robbins: Patología humana*. 9ª ed. Barcelona, Ed. Elsevier, 910 p.
35. Le Parc, J.M (2005). Le Syndrome de Marfan. Disponible en: <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Marfan-FRfrPro109.pdf> Fecha de consulta: 12/06/16
36. Longo, D.L.; Fauci, A.S.; Kasper, D.L.; Hauser, S.L.; Jameson, J.L.; Loscalzo, J (2012). *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 18ª ed. Méjico, Ed. McGraw Hill-Interamericana, 2081 p.
37. Mckusick, V.A (1955). The cardiovascular Aspects of Marfan's Syndrome: A Heritable Disorder of Connective Tissue. *Journal of the American Heart Association*; 11: 321-342.
38. Milewicz, D.M.; Dietz, H.C.; Miller, D.C (2005). Treatment of Aortic Disease in Patients with Marfan syndrome. *Journal of the American Heart Association*; 111: e150-e157.
39. Monte, A.; Costa, A., Porto, L.C (1996). Distribution of elastic system fibres in human fetal liver. *Journal of Anatomy*; 188 (3):645-650.

40. Murdoch, J.L.; Walker, B.A.; Halpern, L.B.; Kuzma, J.W.; Mckusick, V.A (1972). Life expectancy and causes of death in the Marfan Syndrome. *The New England Journal of Medicine*; 286: 804-808.
41. Nelson, R.W.; Couto, C.G (2005). *Medicina Interna de Animales Pequeños*. 3ª ed. Buenos Aires, Ed. Inter-Médica, 1455 p.
42. Neptune, E.R.; Frischmeyer, P.A.; Arking, D.E.; Myers, L.; Bunton, T.E.; Gayraud, F.R.; Ramirez, F.; Sakai, L.Y.; Dietz, H.C (2003). Dysregulation of TGF- $\beta$  activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nature Genetics*; 33: 407-411.
43. Parsons, J.C.; Hoffman, Y; Potter, K.A.; Besser, T.E (1992). Normal Elastin Content of Aorta in Bovine Marfan syndrome. *Experimental and molecular Pathology*; 57: 145-152.
44. Pérez, W (2015). *Manual de Angiología: el corazón de los mamíferos domésticos*. Montevideo, Facultad de Veterinaria, 37p.
45. Potter, K.A.; Besser, T.E (1994). Cardiovascular lesions in bovine Marfan syndrome. *Veterinary Pathology*; 31:501-509.
46. Potter, K.A.; Hoffman, Y.; Sakai, L.Y.; Byers, P.H.; Besser, T.E.; Milewicz, D.M (1993). Abnormal Fibrillin metabolism in Bovine Marfan Syndrome. *American Journal of Pathology*; 142: 803-810.
47. Radostits, O.M.; Gay, C.C.; Blood, D.C.; Hincheliff, K.W (2002). *Medicina Veterinaria: Tratado de las enfermedades del ganado bovino, ovino, porcino, caprino y equino*. 9ª ed. Madrid, Ed. McGraw – Hill, 2215 p.
48. Robinson, P.C.; Booms, P.; Katzke, S.; Ladewig, M.; Neumann, L.; Palz, M.; Pregla, R.; Tiecke, F.; Rosemberg, T. (2002). Mutation of FBN1 and genotype correlations in Marfan síndrome and related fibrillinopathies. *Human Mutation*; 20: 153-61.
49. Robinson, P.N.; Godfrey, M (2000). The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrillopathies. *Journal of Medical Genetics*; 37:9-25.
50. Rosenbloom, J.; Abrams, W.R (2002). Elastin and the microfibrillar Apparatus. En: Royce, P.M.; Steinman, B (Eds.). *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects*, 2a ed., New York, Willey-Liss , pp 249-269.
51. Ross, M.H.; Pawlina, W (2012). *Histología. Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*. 6ª ed. Buenos Aires, Ed. Médica Panamericana, 974 p.

52. Sakai, L.; Keene, D.; Engvall, E (1986). Fibrillin, a new 350 kD glycoprotein is a compound of extracellular microfibrils. *The Journal of Cell Biology*; 103: 2499-2509.
53. Scheck, M.; Siegel, R.C.; Parker, J.; Chang, Y.; Fu, J.C.C (1979). Aortic aneurysm in marfan's syndrome: changes in the ultrastructure and composition of collagen. *Journal of Anatomy*; 129: 645-657.
54. Shields, G.S.; Coulson, W.F.; Kimball, M.A.; Carnes, W.H.; Cartwright, G.E.; Wintrobe, M.M (1962). XXXII. Cardiovascular Lesions in Copper-Deficient Swine. *American Journal of Pathology*; 41(5): 603-621.
55. Simpson, C.F.; Boucek, R.J.; Noble, N.L (1980). Similarity of Aortic Pathology in Marfan's Syndrome, Copper Deficiency in Chicks and  $\beta$ -aminopropionitrile Toxicity in Turkeys. *Experimental and Molecular pathology*; 32: 81-90.
56. Singleton, A.C.; Mitchell, A.L.; Byers, P.H.; Potter, K.A.; Pace, J.M (2005). Bovine model of Marfan syndrome results from an amino acid change (c.3598G> A, p.E1200K) in a calcium-binding epidermal factor-like domain of fibrillin-1. *Human Mutation*; 25: 348-352.
57. Steinman, B.; Royce, P.M.; Superti-Fuga, A (2002). The Ehlers-Danlos Syndrome. En: Royce, P.M.; Steinman, B (Eds.). *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects*, 2<sup>a</sup> ed., New York, Willey-Liss, pp 431-523.
58. Tajima, M.; Miyake, S.; Takehana, K.; Kobayashi, A.; Yamato, O.; Maede, Y (1999). Gene defect of dermatan sulfate proteoglycan of cattle affected with a variant form of Ehlers-Danlos Syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 13: 202-205.
59. Thue, T.D.; Buchanan, F.C (2003). Linkage mapping of FBN1 to bovine chromosome 10. *Animal Genetics*; 34:150.
60. Tilstra, D.J.; Li, L.; Potter, K.A.; Womack, J.; Byers, P.H. (1994). Sequence of the coding region of the Bovine Fibrillin cDNA and localization to Bovine Chromosome 10. *Genomics*; 23: 480-485.
61. UNAM (2006). *Manual de Técnicas de Necropsia Patología General*. Disponible en <http://es.slideshare.net/lr18mx/manual-necropsias> Fecha de consulta: 12/06/2016
62. Yuan, S.; Jing, H (2010). Marfan's Syndrome: An overview. *Sao Paulo Medical Journal*; 128: 360-366.