

Comunicación breve

# Utilidad del diagnóstico molecular en una familia con síndrome de Marfan y un fenotipo vascular atípico

Ana Lebreiro<sup>a,\*</sup>, Elisabete Martins<sup>a</sup>, Jorge Almeida<sup>b</sup>, Sofia Pimenta<sup>c</sup>, José Miguel Bernardes<sup>c</sup>, José Carlos Machado<sup>d</sup> y Cassiano Abreu-Lima<sup>a,e</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Cardiología, Hospital S. João, Oporto, Portugal

<sup>b</sup>Departamento de Cirugía Torácica, Hospital S. João, Oporto, Portugal

<sup>c</sup>Departamento de Reumatología, Hospital S. João, Oporto, Portugal

<sup>d</sup>Instituto de Patología Molecular e Inmunología, Universidad de Oporto, Oporto, Portugal

<sup>e</sup>Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Oporto, Oporto, Portugal

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 2 de enero de 2010

Aceptado el 21 de febrero de 2010

On-line el 30 de diciembre de 2010

### Palabras clave:

Síndrome de Marfan

Gen *FBN1*

Estudio molecular

Diseción aórtica

### Keywords:

Marfan syndrome

*FBN1* gene

Molecular testing

Aortic dissection

## RESUMEN

El síndrome de Marfan se produce principalmente por mutaciones del gen *FBN1*. El diagnóstico suele basarse en criterios clínicos, pero la forma de presentación fenotípica es muy diversa en los individuos afectados. La disección o la rotura aórtica son la causa de la muerte en más del 90% de los pacientes no tratados. La identificación precoz de los individuos en riesgo es importante, teniendo en cuenta la disponibilidad de tratamientos médicos y quirúrgicos que mejoran significativamente la esperanza de vida. Los estudios moleculares pueden proporcionar un diagnóstico etiológico en los pacientes con formas de presentación clínica atípicas o más leves y contribuyen al manejo preventivo de portadores y el consejo genético y la tranquilización de los individuos no afectados. En este artículo, mediante la descripción de una familia con síndrome de Marfan con una forma de presentación vascular atípica y agresiva, ponemos de relieve la utilidad de las pruebas de detección de la mutación de *FBN1* en casos seleccionados.

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Value of Molecular Diagnosis in a Family With Marfan Syndrome and an Atypical Vascular Phenotype

### ABSTRACT

Marfan syndrome is mainly caused by mutations in the *FBN1* gene. Diagnosis is usually based on clinical criteria, but the phenotypic presentation varies widely among affected individuals. Aortic dissection or rupture is the cause of death in over 90% of untreated patients. Early identification of individuals at risk is important given the availability of medical and surgical treatment that can significantly improve life-expectancy. Molecular testing could provide an etiologic diagnosis in patients who present with milder or atypical clinical forms of the disease. Moreover, it could contribute to preventive treatment in carriers, inform genetic counseling and offer reassurance to unaffected individuals. By describing a family with Marfan syndrome in whom the disease presented in an atypical aggressive form, this article highlights the value of tests for detecting *FBN1* mutations in selected cases.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## INTRODUCCIÓN

La disección o la rotura aórticas constituyen la principal causa de muerte en más del 90% de los pacientes con síndrome de Marfan (SMF) no tratados<sup>1</sup>, pero en alrededor del 18% de los pacientes el primer episodio aórtico (dilatación o disección) puede producirse en la aorta distal<sup>2</sup>.

El SMF tiene su causa principal en mutaciones del gen de la fibrilina-1 (*FBN1*), un gen grande situado en el cromosoma 15. En

la última actualización de la Universal Marfan Database se registraban más de 600 mutaciones patógenas, y la mayoría de ellas se dan de forma específica en una sola familia<sup>3</sup>.

Hasta la fecha no se ha establecido ninguna correlación de genotipo-fenotipo. No obstante, el riesgo relativo de afección de órganos específicos muestra ciertas diferencias significativas entre los distintos tipos de mutaciones<sup>4</sup>.

La identificación temprana de los pacientes con riesgo de SMF es importante, dada la disponibilidad de tratamientos médicos y quirúrgicos que mejoran de manera significativa la esperanza de vida.

En este artículo describimos a una familia en la que varios miembros expresaban unas manifestaciones clínicas compatibles

\* Autor para correspondencia: Hospital de S. João. Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4202-451 Oporto, Portugal.

Correo electrónico: [ana.lebreiro@gmail.com](mailto:ana.lebreiro@gmail.com) (A. Lebreiro).

con el SMF, pero con unas características fenotípicas peculiares, y en la que el diagnóstico molecular permitió investigar a los familiares y establecer un diagnóstico definitivo en alguno de ellos.

## MÉTODOS

### Datos clínicos

Se invitó a los pacientes y sus familiares a acudir a una consulta clínica con un cardiólogo, un reumatólogo y un oftalmólogo; el diagnóstico de SMF se realizó según los criterios de Ghent<sup>5</sup>.

El examen ecocardiográfico se llevó a cabo con un aparato de ecografía Vivid 3 (GE Healthcare) o iE33 (Phillips). Se midieron los diámetros aórticos según las recomendaciones realizadas para la cuantificación de las cámaras por la *American Society of Echocardiography* y la *European Association of Echocardiography*<sup>6</sup>. Se consideró que la raíz aórtica estaba dilatada si el diámetro máximo en los senos de Valsalva era superior a los límites normales para la edad y la superficie corporal<sup>7</sup>.

Se realizó una angiografía magnética (angio-RM) de 3 T (Siemens Magnetom Trio) para la exploración corporal total en algunos de los pacientes. Se obtuvieron exploraciones en cortes transversales, longitudinales, coronales y sagitales oblicuos que incluían la aorta ascendente, el cayado aórtico y la aorta descendente. Se analizaron también reconstrucciones multiplanares.

Como criterio ocular sólo se tuvo en cuenta la ectopia del cristalino. No se realizaron exploraciones de resonancia magnética para buscar una posible ectasia de la duramadre.

### Datos moleculares

Tras la obtención del pertinente consentimiento informado por escrito, se extrajo ADN de una muestra de sangre periférica y se amplificaron la totalidad de los 65 exones del gen *FBN1*. A continuación se realizó un primer examen de detección sistemática de mutaciones en toda la secuencia de codificación del gen *FBN1*, con el empleo de reacción en cadena de la polimerasa. Todos los resultados positivos se confirmaron con una repetición del análisis.

## RESULTADOS

### Descripción de la familia

Nuestro caso inicial (fig. 1, III:7), una mujer de 37 años de edad, fue remitido a nuestro centro tras presentar una disección aórtica de tipo B que se iniciaba 60 mm después del origen de la arteria subclavia izquierda y se extendía distalmente hasta las arterias ilíacas; la aorta ascendente y el cayado aórtico estaban dentro de los límites normales y la aorta descendente torácica tenía un diámetro de 42 mm.

Los antecedentes familiares obtenidos en ese momento indicaron que el padre (fig. 1, II:3) había fallecido de forma súbita a la edad de 48 años (tras sufrir una disección aórtica de tipo B) y que dos tíos (fig. 1, II:19, II:21) ya estaban en seguimiento para la detección de una posible afección aórtica. Al mayor de ellos, un varón de 53 años (fig. 1, II:19), se le implantó un injerto sintético Bentall a la edad de 50 años a causa de una dilatación progresiva de la raíz aórtica (60 mm). Un segundo tío de 48 años (fig. 1, II:21) presentó una enfermedad arterial generalizada. Se le amputó la pierna izquierda a causa de una arteriopatía oclusiva a la edad de 45 años y se le practicó exclusión de un aneurisma poplíteo de la pierna derecha a la edad de 46. También presentaba una dilatación leve de la aorta abdominal y un aneurisma de la raíz aórtica (34 y 46 mm de diámetro respectivamente).

Por entonces se habían iniciado ya las pruebas de detección en la familia y se convocó a los hermanos de la paciente para un examen clínico. Tres de ellos (2 mujeres y 1 varón) fueron evaluados; una hermana de 43 años (fig. 1, III:4) tenía una aorta de un tamaño normal, pero con una ectasia postístmica peculiar según lo observado en la RM (fig. 2A); una hermana de 39 años (fig. 1, III:6) presentaba una dilatación leve de la raíz aórtica (40 mm), una aorta descendente de tamaño normal y la misma ectasia postístmica peculiar (fig. 2B); el hermano varón más joven (fig. 1, III:8), un paciente de 36 años, presentaba una dilatación de la raíz aórtica (47 mm) y una ectasia aórtica discreta (31 mm) de la aorta descendente inmediatamente después del istmo (fig. 2C). Cuatro días después de realizar nuestro examen clínico y de diagnóstico por la imagen, este paciente fue ingresado por una disección aórtica aguda de tipo B, que se iniciaba inmediatamente después del origen de la arteria subclavia; la tomografía computarizada puso de manifiesto una dilatación aórtica (44 mm) a la altura de la disección.

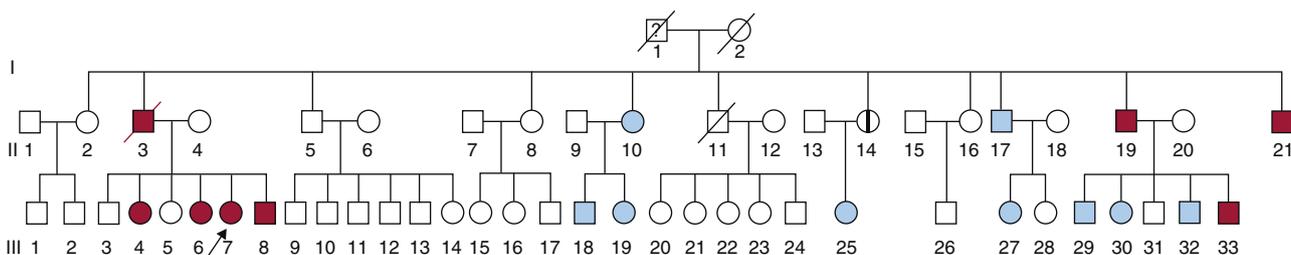
Un primo hermano de la paciente inicial (fig. 1, III:33), de 19 años de edad, sufrió una disección aguda de tipo A (a la edad de 19 años) que se extendía por toda la aorta; la aorta ascendente mostraba una intensa dilatación (82 mm) y el paciente fue remitido a una intervención quirúrgica de urgencia para la sustitución de la raíz de la aorta y la válvula aórtica.

En una tía de la paciente inicial, de 61 años de edad (fig. 1, II:14), se observó dilatación de la raíz aórtica (43 mm).

Las características clínicas de los familiares afectados se indican en la tabla 1. Los demás familiares examinados (12 individuos) no presentaban signos clínicos ni moleculares de SMF.

### Estudio molecular

Se identificó una nueva mutación patógena del gen *FBN1* en todos los miembros afectados de esta familia. La hallada era una mutación carente de sentido, con sustitución C1995G en el exón 16 del gen *FBN1*, que comportaba la formación de un codón de detención en la posición 665 de tirosina (Tyr665X).



**Figura 1.** Árbol genealógico de la familia. Flecha: caso inicial. Símbolos rojos: individuos afectados que cumplen los criterios de Ghent. Símbolos con línea negra vertical: individuos afectados que no cumplen criterios de Ghent. Símbolos azules: exámenes clínicos y moleculares negativos. ?: individuo posiblemente afectado. Símbolos con una línea oblicua: individuos fallecidos.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3014905>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3014905>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)