

Artículo original

Variantes que mantienen el marco de lectura en el dominio Rod 1 proximal del gen *FLNA* se asocian con un predominio del fenotipo valvular

Luis Fernández^{a,b,*}, Jair Tenorio^{a,b}, Coral Polo-Vaquero^{a,b}, Elena Vallespín^{a,b}, María Palomares-Bralo^{a,b}, Sixto García-Miñaur^{a,b}, Fernando Santos-Simarro^{a,b}, Pedro Arias^{a,b}, Hernán Carnicer^c, Silvina Giannivelli^c, Juan Medina^d, Rosa Pérez-Piaya^c, Jorge Solís^d, Mónica Rodríguez^e, Alexandra Villagrà^e, Laura Rodríguez^f, Julián Nevado^{a,b}, Víctor Martínez-Glez^{a,b}, Karen E. Heath^{a,b} y Pablo Lapunzina^{a,b,g}

^aInstituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

^cUnidad de Pediatría, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Madrid, España

^dUnidad de Cardiología, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Madrid, España

^eUnidad de Cardiología Infantil, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Madrid, España

^fLaboratorio Clínico, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Madrid, España

^gUnidad de Genética Clínica, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 6 de julio de 2017

Aceptado el 2 de octubre de 2017

Palabras clave:

Enfermedad ligada al cromosoma X

Displasia valvular cardíaca

Mutación en *FLNA*

RESUMEN

Introducción y objetivos: La displasia valvular cardíaca ligada al cromosoma X es una cardiopatía congénita rara específica del sexo masculino y caracterizada principalmente por una degeneración mixomatosa de las válvulas auriculoventriculares con consecuencias hemodinámicas variables. Se debe a defectos genéticos en la filamina A (codificada por *FLNA*), una proteína de unión a actina de expresión ubicua que regula la organización del citoesqueleto. La pérdida de función de la filamina A también se ha asociado con manifestaciones neurológicas y del tejido conectivo a menudo simultáneas, y aparentemente las mutaciones en la primera mitad del dominio Rod 1 expresan el fenotipo cardíaco completo. En esta familia de nueva descripción, se ha contribuido a las correlaciones genotipo-fenotipo previas con un enfoque multidisciplinario.

Métodos: La evaluación cardiológica, dismorfológica y genética de los miembros disponibles se complementó con estudios de la transcripción y de la inactivación del cromosoma X.

Resultados: La nueva mutación de *FLNA* c.1066-3C>G cosegregaba con un fenotipo cardíaco aparentemente aislado y expresado en los varones, sin que hubiera un sesgo en el patrón de inactivación del cromosoma X en las mujeres portadoras. Esta variante resultó en una delección dentro del marco de lectura de 8 residuos de aminoácidos cercanos a la región N-terminal de la proteína.

Conclusiones: La pérdida de función proximal y no sometida a impronta del dominio Rod 1 de la filamina A parece ser el mecanismo patogénico de la displasia valvular cardíaca, expresada en algunos casos con manifestaciones extracardiacas.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

In-frame Variants in *FLNA* Proximal Rod 1 Domain Associate With a Predominant Cardiac Valvular Phenotype

ABSTRACT

Introduction and objectives: X-linked cardiac valvular dysplasia is a rare form of male-specific congenital heart defect mainly characterized by myxomatous degeneration of the atrioventricular valves with variable hemodynamic consequences. It is caused by genetic defects in *FLNA*-encoded filamin A, a widely expressed actin-binding protein that regulates cytoskeleton organization. Filamin A loss of function has also been associated with often concurring neurologic and connective tissue manifestations, with mutations in the first half of the Rod 1 domain apparently expressing the full cardiac phenotype. We contribute to previous genotype-phenotype correlations with a multidisciplinary approach in a newly-described family.

Methods: Cardiac, dysmorphic, and genetic evaluation of available members were complemented with transcriptional and X-chromosome inactivation studies.

Keywords:

X-linked disease

Cardiac valvular dysplasia

FLNA mutation

* Autor para correspondencia: Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Bloque Quirúrgico, Planta SS, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, España.

Correo electrónico: lfernandez@salud.madrid.org (L. Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.10.007>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Results: A novel *FLNA* mutation c.1066-3C>G cosegregated with a male-expressed, apparently isolated, cardiac phenotype with no skewed X-inactivation pattern in female carriers. This variant was shown to result in an in-frame deletion of 8 amino acid residues near the N-terminal region of the protein.

Conclusions: A nonimprinted, partial loss of function of filamin A proximal Rod 1 domain seems to be the pathogenetic mechanism of cardiac valvular dysplasia, with some cases occasionally expressing associated extracardiac manifestations.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

DVCX: displasia valvular cardiaca ligada al cromosoma X
HNPV: heterotopia nodular periventricular

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía multivalvular es la combinación de lesiones de estenosis o insuficiencia en 2 o más válvulas cardíacas. Es un trastorno clínico de gran prevalencia entre los pacientes con una valvulopatía subyacente, y afecta a aproximadamente un 20% de los pacientes con defectos valvulares congénitos y un 15% de los sometidos a cirugía valvular¹. En los ensayos PARTNER, la incidencia de la insuficiencia mitral moderada o grave concomitante en los pacientes con estenosis aórtica grave fue de alrededor de un 20% y la de insuficiencia tricuspídea moderada o grave, del 27%; sin embargo, muchas de estas valvulopatías cardíacas fueron también secundarias a alteraciones hemodinámicas, cardiopatía isquémica o disfunción ventricular¹. La complejidad de determinar la etiología de la enfermedad multivalvular dificulta el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes.

La displasia valvular cardiaca ligada al cromosoma X (DVCX, MIM 314400), también denominada degeneración mixomatosa polivalvular, es un trastorno minoritario causado por mutaciones del gen de la filamina A (*FLNA*). Estos defectos genéticos subyacen al temprano inicio de un deterioro mixomatoso progresivo de las válvulas mitral y tricúspide que da lugar a engrosamiento y disfunción valvulares, seguido de un remodelado secundario de las cámaras y, en última instancia, insuficiencia cardíaca. Hasta la fecha se han descrito tan solo unos pocos casos y familias con este trastorno genético, algunos cuyos diagnósticos fueron retrospectivos².

Se presenta una familia de 5 miembros en los que se confirmó o sospechó la presencia de una DVCX debida a una mutación nueva, c.1066-3C>G, en el intrón 7 de *FLNA*. Esta variante causa una abolición del lugar aceptor canónico de corte y empalme, con lo que da lugar a una delección de 8 aminoácidos dentro del marco de lectura de la parte proximal del dominio Rod 1. Así pues, esta mutación puede conllevar una pérdida parcial de la función de la filamina A, lo cual coincide con lo observado en la mayoría de las variantes asociadas con DVCX descritas hasta ahora. Se examinan los casos de DVCX previos y se plantean hipótesis respecto a sus diferentes fenotipos, en función del efecto funcional causado, las repercusiones de estas variantes y la topología de la filamina A.

Pacientes

Se presenta un árbol genealógico completo de la familia en la figura 1.

Caso índice IV-1. Este paciente tenía diagnóstico prenatal de engrosamiento anormal de las válvulas cardíacas mediante

ecografía y ecocardiografía fetal (vídeo 1 del material suplementario y vídeo 2 del material suplementario). Había una insuficiencia mitral moderada y una insuficiencia tricuspídea grave que causaba una dilatación aneurismática de la aurícula derecha. Las válvulas pulmonar y aórtica mostraban también una displasia y parecían pequeñas. El paciente nació a término (39 semanas), con un peso al nacer de 3.950 g y una dificultad respiratoria neonatal grave que requirió oxigenación extracorpórea de membrana. En el primer día de vida, la ecocardiografía mostró una gran dilatación de la aurícula derecha, insuficiencia tricuspídea grave debida a una displasia valvular, insuficiencia mitral moderada con una válvula mitral displásica, una comunicación interauricular de 6 mm con cortocircuito derecha-izquierda, dilatación del ventrículo derecho e hipertrofia ventricular izquierda. Las válvulas aórtica y pulmonar mostraban también displasia, con insuficiencia. La arteria pulmonar estaba moderadamente dilatada y el conducto arterioso era grande y tenía un flujo bidireccional, con predominio de izquierda-derecha. Había también un derrame pericárdico leve. La evolución clínica fue la propia de un paciente con un corazón izquierdo hipoplásico y tresia aórtica funcional y dependencia de un conducto arterioso permeable. A la exploración física no se describieron manifestaciones propias de una conectivopatía. Se le practicó una intervención de cirugía cardíaca para reparar ambas válvulas, pero el paciente falleció durante la intervención. Ni la autopsia ni la ecografía cerebral previa mostraban trastornos de migración neuronal. El cariotipo estándar era normal.

Familiar afectado III-4. Se trata de un varón de 27 años con una cardiopatía congénita. Nació a término con síndrome de dificultad respiratoria. A los 2 meses de edad, se le detectó un soplo cardíaco. La ecocardiografía posnatal confirmó que todas las válvulas mostraban engrosamiento y distrofia, con insuficiencia tricuspídea moderada e insuficiencias mitral y pulmonar leves, así como una leve incompetencia aórtica (vídeo 3 del material suplementario). La exploración clínica no mostró hiper movilidad articular ni hiperextensibilidad cutánea. La resonancia magnética cerebral no detectó ningún trastorno de migración neuronal.

Familiar afectado III-3. Este familiar nació a término tras un embarazo y un parto aparentemente normales. Poco después del nacimiento, el paciente presentó cianosis y dificultad respiratoria y falleció en el primer día de vida, hace más de 30 años. No se dispone de más datos.

Familiar afectado III-5. Este niño nació de un parto pretérmino (37 semanas) después de un embarazo y un parto normales. Permaneció en la unidad de cuidados intensivos neonatales durante 2 semanas a causa de la prematuridad y la alimentación anormal. Se le practicó una intervención de cirugía cardíaca en otro país y, después de 2 meses de un curso clínico indolente, falleció a causa de una enfermedad respiratoria. La familia indicó que el recién nacido tenía anomalías valvulares cardíacas con dilatación de cavidades y un corazón grande.

Familiar afectado II-3. Este niño nació de un parto a término en el domicilio hace más de 60 años. La única información aportada por la familia es que el niño tenía soplos cardíacos y un retraso del crecimiento. No se dispone de más datos.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8676367>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8676367>

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