



6055-8. DELECIÓN EN NOTCH 1, NUEVA CAUSA DE ANEURISMA AÓRTICO CON VÁLVULA AÓRTICA TRICÚSPIDE

Yolanda Rico Ramírez¹, Laura Torres-Juan¹, Francisca Ramis Barceló², Jaume Pons Llinares¹, Elena Fortuny Frau¹, Rafael Félix Ramis¹, Víctor J. Asensio¹, Icíar Martínez¹, Vicente Peral Disdier¹ y Damián Heine-Suñer¹

¹Hospital Son Espases, Palma de Mallorca y ²Clínica Planas, Palma de Mallorca.

Resumen

Introducción y objetivos: El gen NOTCH1 (cromosoma 9q34) codifica la proteína NOTCH1, fundamental en el desarrollo cardíaco cuyas mutaciones se han asociado a defectos congénitos. Las variantes más comúnmente descritas son de un solo nucleótido, con penetrancia incompleta (75%) y expresión variable. Hay pocas deleciones descritas y la patogenicidad de la haploinsuficiencia de NOTCH1 es poco conocida. Describimos el primer caso de deleción exclusiva en NOTCH1 como causa de aneurisma aórtico (DLAo) en paciente con válvula aórtica (VAo) tricúspide.

Métodos: Realizamos estudio genético del caso índice utilizando secuenciación del genoma completo y análisis de variantes con Illumina Trusight Software Suite (TSS). Se realizó revisión bibliográfica de los hallazgos genéticos en los casos descritos previamente.

Resultados: Mujer de 43 años, sospecha de síndrome de Marfan (SM) y disnea de esfuerzo. Presentaba *pectus carinatum*, aumento de la envergadura de los grupos y escoliosis, sin cumplir criterios diagnósticos de SM (score sistémico 7 puntos). El ecocardiograma (ETT) reveló DLAo (43 mm) y doble lesión aórtica con estenosis leve e insuficiencia grave con dilatación ventricular izquierda moderada. Fue intervenida con la técnica de Bentall-Bono con éxito. Como hallazgos intraoperatorios destacó VAo trivalva altamente desestructurada y tejido aórtico muy frágil. El estudio histológico mostró necrosis quística de la capa media, hallazgo típico en DLAo degenerativa. Seguimiento a los 2 años sin complicaciones, aunque en tomografía de control se objetivó dilatación de arteria pulmonar (40 mm). El test genético con exoma clínico sugirió una deleción en NOTCH1 que se confirmó con estudio de secuencia del genoma completo y análisis de variantes con TSS. No se encontraron otras variantes potencialmente patógenas relacionadas. La deleción medía 117 kb en 9q34,3 e incluía gran parte del gen NOTCH1 (desde 5'-UTR hasta el exón 18) sin ningún otro gen codificante. Su padre ya fallecido había sido portador de VAo protésica. Su hermana no presenta fenotipo ni es portadora de la mutación.

Comparación fenotipo-genotipo entre pacientes previamente descritos con deleción menor de 1Mb que incluye el gen NOTCH1 y nuestro paciente

Paciente	Fenotipo cardíaco	Tamaño de la deleción	Genes incluidos en la deleción
----------	-------------------	-----------------------	--------------------------------

A2 6	Válvula aórtica bicúspide	0,22 Mb	3 genes OMIM (NOTCH1, INPP5E y PMPCA) y dos genes RefSeq (SEC16A y C9orf163)
A3 6	Válvula aórtica bicúspide y coartación de aorta con ventrículo izquierdo de tamaño y función sistólica conservada.	0,22 Mb	Tres genes OMIM (NOTCH1, INPP5E y PMPCA) y dos genes RefSeq (SEC16A y C9orf163)
B1 6	Corazón izquierdo hipoplásico, válvula mitral displásica, VD de doble salida e hipoplasia tubular del arco aórtico izquierdo	614,3 kb	NOTCH1 y tres genes OMIM (AGPAT2, ABCA2 y MAN1B1). La delección también contiene 22 genes RefSeq (SEC16A, EGFL7, MIR126, LCN10, LCN6, LCN8, C9orf86, PHPT1, EDF1, TRAF2, FBXW5, C8G, LCN12, PTGDS, CLIC3, ABCA2, FUT7, NPDC1, ENTPD2 y C9orf140).
1-II-3 3	Síndrome de Adams-Oliver con arterias pulmonares estenóticas	85 Kb	Región 5' de NOTCH1 (promotor y exón 1)
Nuestro paciente	Doble lesión aórtica sobre válvula aórtica tricúspide con estenosis leve e insuficiencia grave, dilatación ventricular izquierda moderada, dilatación de aorta ascendente (43 mm)	117 kb	Gran parte de NOTCH1 (hasta el exón 18), así como tres genes de ARN no codificantes (MIR4673, MIR4674, NALT1 y LINCO1451).



1. *Reconstrucción 3D de la aorta. B. Delección. C. Segmento macroscópico de arteria aórtica. D. Hallazgos histológicos: degeneración de la capa media con pérdida de celularidad, fibras elásticas fragmentadas y necrosis quística.*

Conclusiones: Se trata de un caso de DLAo no sindrómica y VAo tricúspide, en la que se detecta haploinsuficiencia de NOTCH1 como único gen alterado. Describimos por primera vez una delección que afecta exclusivamente a NOTCH1 con DLAo torácica y sin VAo bicúspide, apoyando la patogenicidad de la haploinsuficiencia NOTCH1.