Rev Esp Cardiol. 2019;72(Supl 1): 168

Revista Española de Cardiología

4009-3. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL FENOTIPO Y EL GENOTIPO DEL GEN FBN EN PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFAN

Amparo Hernándiz Martínez, Ángel Zúñiga Cabrera, Diana Domingo Valero, Pilar Sepúlveda Sanchís, Imelda Ontoria Oviedo, Francisco José Valera Martínez, José F. Marí Cotino, Inmaculada Calvo Penadés, Manuel Miralles Hernández, J. Anastasio Montero Argudo y Fernando Hornero Sos, de la Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Resumen

Introducción y objetivos: El síndrome de Marfan (SM) es un desorden sistémico del tejido conectivo causado por mutaciones del gen FBN1 y en el que la afección cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad. Objetivo: estudiar la relación fenotipo-genotipo de FBN1 en pacientes con diagnóstico de SM y la relación entre el tipo de mutación y la gravedad de la enfermedad.

Métodos: Se ha incluido pacientes diagnosticados de SM, entre 2006-2016, por cumplir los criterios diagnósticos de Ghent modificados y que presentaban mutación en el gen FBN1 considerada patológica. Se han analizado los genes FBN1, TGFBR1 y TGFBR2 mediante técnica de secuenciación masiva con hibridación y captura con un panel personalizado. La clasificación de las variantes genéticas se realizó según el *American College of Medical Genetics*. Las variantes causales de SM se han agrupado en mutaciones que generan haploinsuficiencia con menos fibrilina (grupo HI); y mutaciones que generan cambio en aminoácido denominadas dominantes negativas con fibrilina alterada (grupo DN).

Resultados: Un total de 46 pacientes presentaban SM por fenotipo y genotipo. De ellos en 32 casos (69,6%) la variante era *missense* (DN) y 7 casos (15,2%) *nonsense*, 4 *splicing* (8,7% y 3 deleciones (6,5%); estos 3 tipos de variantes formaron el grupo HI. Estos datos corresponden a 36 mutaciones diferentes de las cuales 17 no habían sido descritas anteriormente. El grupo HI presentó respecto al grupo DN, aunque no significativamente, mayor porcentaje de pacientes con puntuación sistémica > 7; más casos con afección cardiovascular y eran más jóvenes en la inclusión (tabla). Más casos de DN presentaban *ectopia lentis*. Presentaron evento agudo (disección aórtica) un 35,7% (5/14) del grupo HI a edad de 25,6 ± 9,5 años y un 12,5% (4/32) del grupo DN a edad de 44,3 ± 8,7 años (p = 0,019). Se había realizado cirugía aórtica/valvular profiláctica en un 28,6% (4/14) del grupo HI y en un 18,7% (6/32) del grupo DN.

Características clínicas según el tipo de mutación

	Grupo DN, n 32	Grupo HI, n 14
Varones, n (%)	19 (59,3)	8 (61,5)

Hª familiar SM, n (%)	20 (62,5)	7 (53,8)
Puntuación sistémica > 7, n (%)	13 (40,6)	8 (61,5)
Ectopia lentis, n (%)	14 (43,7)	5 (38,5)
Afección aorta, n (%)	18 (56,2)	10 (76,9)
Edad inclusión, años	30,6 ± 17,2	28,5 ± 14,7

Conclusiones: Las mutaciones en el gen FBN1 que producen haploinsuficiencia se relacionan con mayor afección sistémica y cardiaca; se producen más disecciones aórticas y a edad más temprana que en el grupo con fibrilina alterada (DN).