

Cartas científicas

**Fenotipo incompleto de síndrome de Marfan tipo MASS: descripción de nueva variante patogénica del gen de la fibrilina-1**



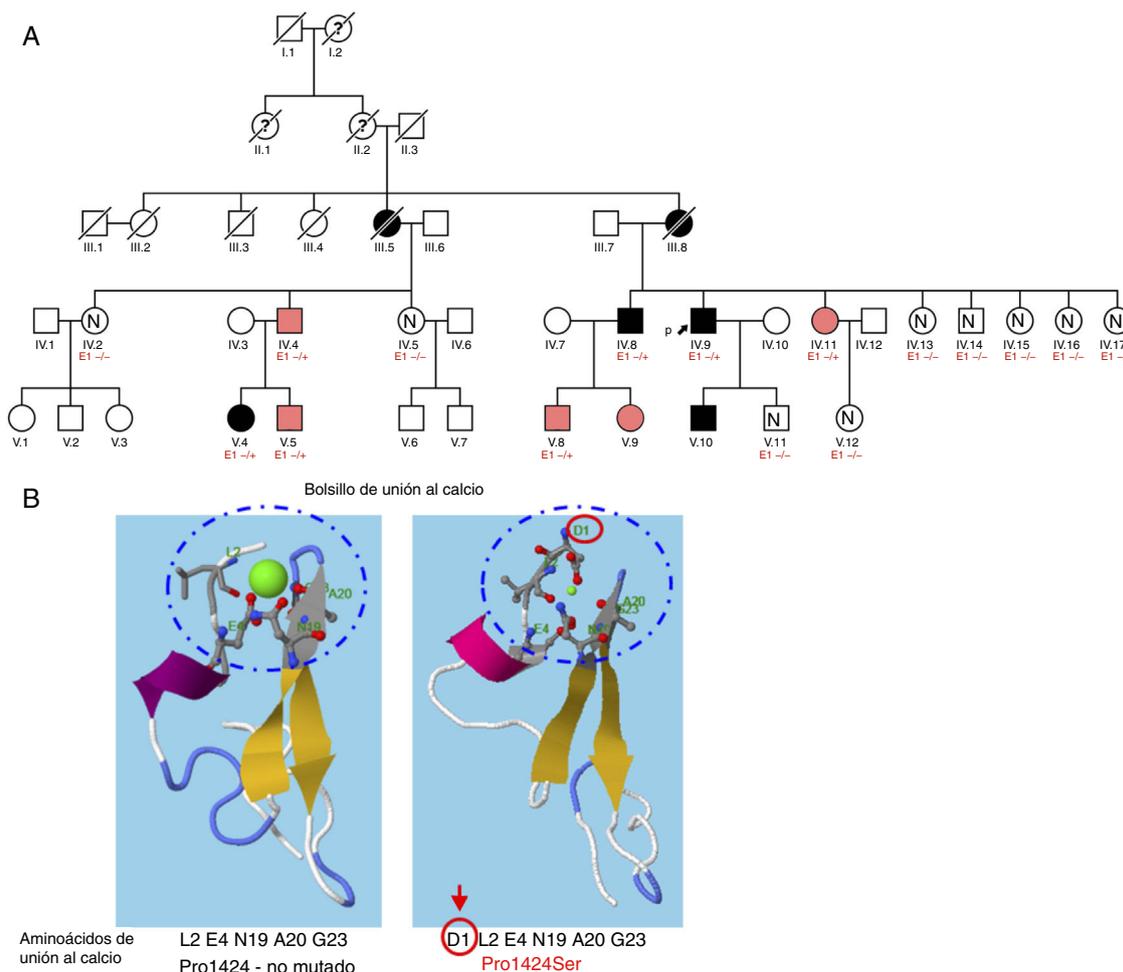
**Incomplete Mass Phenotype: Description of a New Pathogenic Variant of the Fibrillin-1 Gene**

**Sr. Editor:**

Se presenta una familia con múltiples pacientes afectados de una forma clínica incompleta de síndrome de Marfan (SM), denominada fenotipo MASS. El fenotipo MASS hace referencia a pacientes con prolapso de la válvula mitral (M), dilatación aórtica (A) no progresiva y alteraciones cutáneas (S de *skin*) y osteomusculares (S de *skeletal*), similares al SM, pero sin cumplir los criterios de este<sup>1</sup>. El estudio genético familiar confirmó la patogenicidad de una variante no sinónima (NP\_000129.3:p.Pro1424Ser, NM\_000138.4:c.4270C>T) del gen de la fibrilina 1 (*FBN1*).

Los casos índice eran 2 hermanos intervenidos por dilatación de la raíz aórtica mediante sustitución aórtica (IV.8 y IV. 9 de la figura 1A). Referían antecedentes de muerte súbita de su tía y su madre, cuyas autopsias mostraron disección aórtica. Se realizaron estudios oftalmológico y del aparato locomotor, tomografía computarizada toracoabdominal y a 1 de ellos, estudio genético mediante secuenciación masiva dirigida con un panel de 30 genes. Este panel permitía analizar variantes puntuales y *copy-number variation* (CNV) (grandes deleciones y duplicaciones) y descartar otros síndromes diferenciales en un mismo estudio de manera coste-eficaz.

El estudio genético detectó un cambio de sentido en una región codificante del exón 34 en *FBN1* (cambio de un nucleótido por otro que originaba un cambio de aminoácido: p.Pro1424Ser). Esta variante se encontró en la *UMD-FBN1 Mutation Database* en un caso aislado que cumplía los criterios de SM, pero sin estudio de cosegregación familiar, imprescindible para catalogar una variante



**Figura 1.** A: árbol genealógico; los sujetos en negro cumplen los criterios de síndrome de Marfan y en rojo, aquellos con fenotipo MASS. B: análisis *in silico* de bolsillo de unión al calcio del dominio EFG-like 24 mediante el programa RaptorX para comparar el aminoácido no mutado y el cambio que causaría Pro1424Ser en *FBN1*. E1-/+ : heterocigoto para Pro1424Ser; E1-/- : no portador. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

**Tabla 1**  
Características fenotípicas de la familia

	Sexo	Edad (años)	Sistema cardiovascular	Ojos	Sistema nervioso	Aparato locomotor	Piel	Pulmón	Otros	Diagnóstico (criterios de Ghante revisados)
IV.4	Varón	55	Z score = 1,3	Miopía < 3 dioptrías	Sin ED	Escoliosis		–	Talla alta (1,9 m) Hernias inguinales bilaterales Artrosis de caderas	No (puntuación sistémica, 1)
IV.8	Varón	48	Aneurisma de aorta intervenido		*	Pie plano		–	Talla alta (1,9 m) Artrosis de cadera Hernia inguinal	Sí (mutación + aorta, Z score ≥ 2)
IV.9	Varón	55	Aneurisma de aorta intervenido	Miopía < 3 dioptrías	Sin ED	Artrosis de cadera		–	Artrosis de cadera	Sí (mutación + aorta, Z score ≥ 2)
IV.11	Mujer	50	Z score = 1,2	Miopía > 3 dioptrías	*	Signo muñeca positivo Deformidad retropié			Talla alta (1,8 m)	No (puntuación sistémica, 4)
V.4	Mujer	26	PVM Z score = 1	Miopía > 3 dioptrías	Espina bífida oculta	Escoliosis <i>Pectum carinatum</i>	Estrías cutáneas		Rasgos faciales (retrognatia, hipoplasia malar, enoftalmos) Talla alta (1,85 m)	Sí (mutación + puntuación sistémica, 7)
V.5	Varón	29	PVM Z score = 1,2		Espina bífida oculta	Signo de muñeca positivo Pies planos Escoliosis	Estrías cutáneas		Talla alta (1,9 m), Rasgos faciales (retrognatia, enoftalmos, hipoplasia malar)	No (puntuación sistémica, 6)
V.8	Varón	17	PVM Z score = 1,3		*	Signo del pulgar positivo Escoliosis Deformidad del retropié			Talla alta (1,96 m)	No (puntuación sistémica, 5)
V.9	Mujer	12	PVM Z score = 0,9		*	Cifosis Deformidad del retropié				No (puntuación sistémica, 4)
V.10	Varón	29	Z score = 2,1	Miopía < 3 dioptrías	*	Talla alta				Sí (mutación + aorta, Z score ≥ 2)

ED: ectasia dural; PVM: prolapso de válvula mitral.

\* No se realizó resonancia magnética o tomografía computarizada para valoración de la columna vertebral.

como patogénica<sup>1,2</sup>. No se detectó esta variante en ninguna otra base de datos de genotipificación pública. La búsqueda de esta variante en una base de datos poblacional como ExAC o gnomAD no identificó portadores, lo que indica una frecuencia alélica muy baja en poblaciones de control. Los estudios *in silico* con el programa RaptorX mostraron que el aminoácido prolina interviene en la formación de puentes de hidrógeno necesarios en el bolsillo de unión al calcio de esta región (*epidermal growth factor [EGF] like 24*). Su sustitución alteraría este bolsillo e implicaría un mal plegamiento proteico que alteraría su funcionalidad (figura 1B)<sup>3</sup>.

Además, se completó el estudio familiar (figura 1A). Se detectó la variante c.4270C >T en 9 familiares con expresión variable de signos de SM (tabla 1). Solo en los probandos y el caso V.10 se reportó dilatación aórtica, y el hallazgo cardiovascular más frecuente fue el prolapso valvular mitral. Dos pacientes presentaban miopía > 3 dioptrías y en ninguno se identificó ectopia *lenticis*. Las alteraciones esqueléticas estaban presentes en prácticamente todos los pacientes. La gran mayoría mostraba escoliosis, pie plano o talla alta, aunque el signo de la muñeca o el pulgar solo se demostró en 3 pacientes. La evaluación de los demás pacientes no portadores no mostró hallazgos patológicos.

Estos datos en conjunto indican una cosegregación familiar de la variante con formas clínicas variables, tal como se ha descrito previamente con variantes patogénicas en este gen<sup>4</sup>. Por ello, es importante realizar estudios familiares completos en centros de referencia para obtener un mayor conocimiento del comportamiento fenotípico de las variantes<sup>5</sup>. Salvo los sujetos V.4, IV.8 y IV.9, el resto de los pacientes pueden catalogarse como de fenotipo MASS al no cumplir alguno de los criterios revisados de SM de Ghent<sup>1</sup>. Puede que la juventud de gran parte de los portadores influya en la presencia o ausencia de manifestaciones cardinales como dilatación aórtica o ectopia *lenticis*. Se ha postulado que variantes en trans en *FBN1* pudieran tener un papel modificador<sup>4</sup>. Recientemente, un estudio ha demostrado la presencia de variantes reguladoras de expresión génica en el mismo alelo que la variante patogénica, lo que indicaría que esta interacción podría explicar la penetrancia incompleta y la expresividad variable en portadores<sup>6</sup>. Aunque no se detectó ectasia dural en los portadores, cabe destacar la presencia de espina bífida oculta en 2 hermanos (V.4 y V.5).

Se ha descrito otra variante que afectaría al mismo aminoácido Pro1424Ala (g.48764814G >C), identificada en diferentes individuos con SM. Sin embargo, no se dispone de estudios de cosegregación y consta identificada en 54/277.166 individuos de poblaciones de control del gnomAD, por lo que su patogenicidad no está aclarada.

En conclusión, el estudio clínico y genético de esta familia ha permitido determinar la asociación de la variante p.Pro1424Ser en *FBN1* con el desarrollo de fenotipo MASS y el SM. Si bien la variabilidad fenotípica causada por dicha variante es amplia con casos de afección leve, es importante la monitorización seriada de

diámetros aórticos de los portadores, pues puede asociarse con aneurisma y disección.

## CONFLICTO DE INTERESES

J.P. Trujillo-Quintero y L. Montserrat forman parte de la empresa de diagnóstico genético *Health in Code*.

Jesús Piqueras-Flores<sup>a,b,\*</sup>, Juan Pablo Trujillo-Quintero<sup>c</sup>, Raquel Frías-García<sup>a</sup>, María Arántzazu González-Marín<sup>d</sup>, Lorenzo Monserrat<sup>c</sup> y Germán Hernández-Herrera<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>b</sup>Unidad de Cardiopatías Familiares y Muerte Súbita, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>c</sup>Comité científico, Health in Code, A Coruña, España

<sup>d</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

\* Autor para correspondencia: Hospital General Universitario de Ciudad Real. Avenida Obispo Rafael Torija, 13005 Ciudad Real, España. 6372720679.

Correo electrónico: [jesus.piqueras.flores@gmail.com](mailto:jesus.piqueras.flores@gmail.com) (J. Piqueras-Flores).

On-line el 16 de febrero de 2019

## BIBLIOGRAFÍA

- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476–485.
- Arbustini E, Grasso M, Ansaldo S, et al. Identification of sixty-two novel and twelve known *FBN1* mutations in eighty-one unrelated probands with Marfan syndrome and other fibrillinopathies. *Hum Mutat*. 2005;26:494.
- Kallberg M, Wang H, Wang S, et al. Template-based protein structure modeling using the RaptorX web server. *Nat Protoc*. 2012;7:1511–1522.
- Díaz de Bustamante A, Ruiz-Casares E, Damaude MT, Perucho T, Martínez-Quesada G. Variabilidad fenotípica del síndrome de Marfan en una familia con una nueva mutación en el gen *FBN1*. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:380–381.
- Trujillo-Quintero JP, Herrera-Noreña JM, Mosquera-Rodríguez VX, Fernández-Fernández X, Vázquez-Rodríguez JM, Barriales-Villa R. Extensa familia con síndrome de Marfan en la que se demuestra la patogenicidad de una variante «sinónima» (p.Ile2118 = ) en el gen de la fibrilina 1. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:679–681.
- Castel SE, Cervera A, Mohammadi P, et al. Modified penetrance of coding variants by cis-regulatory variation contributes to disease risk. *Nat Genet*. 2018;50:1327–1334.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.01.007>  
0300-8932/

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Necesidad de cuidados paliativos en insuficiencia cardíaca: estudio multicéntrico utilizando el cuestionario NECPAL



### Palliative Care Needs in Heart Failure. A Multicenter Study Using the NECPAL Questionnaire

#### Sr. Editor:

La atención en cuidados paliativos se ha ampliado en los últimos años para incluir a pacientes con una enfermedad en estado avanzado. Aunque la insuficiencia cardíaca (IC) tiene mal pronóstico, en realidad muy pocos pacientes participan en

programas de cuidados paliativos<sup>1</sup> debido a la falta de integración de esos cuidados en el tratamiento de la IC y su impredecible trayectoria clínica. Actualmente, los marcadores pronósticos de la IC están muy enfocados en la enfermedad cardíaca y tienen limitaciones importantes, puesto que no incluyen la multimorbilidad u otros parámetros tales como la dependencia o la fragilidad. Los cuidados paliativos implican dar apoyo a las necesidades físicas, emocionales y espirituales de los pacientes y sus familiares, y no se limitan a la prestación de cuidados al final de la vida. Hoy en día, los cuidados paliativos en la IC constituyen un desafío sin resolver y es necesario identificar a los pacientes que podrían requerir algún tipo de intervención paliativa. El objetivo de este estudio es evaluar los teóricos requisitos de cuidados paliativos en