

Cartas científicas

Síndrome de Marfan causado por mosaïcismo somático de una mutación en *splicing* en *FBN1*



Marfan Syndrome Caused by Somatic Mosaicism in an *FBN1* Splicing Mutation

Sr. Editor:

El síndrome de Marfan (MIM 154700) es una enfermedad autosómica dominante con afección esquelética, ocular y cardiovascular, que tiene una prevalencia de 2-3/10.000 individuos. Según la nosología modificada de Gante, la presencia de una mutación patogénica en el gen de la fibrilina-1 (*FBN1*) asociada a dilatación de la raíz aórtica es suficiente para establecer su diagnóstico<sup>1</sup>. Se han identificado más de 1.800 mutaciones, la mayoría específicas de una sola familia, siendo el 25% *de novo*, sin haberse establecido una correlación entre genotipo y fenotipo por la variabilidad intrafamiliar e interfamiliar<sup>1</sup>. El mosaïcismo

parental podría explicar esta diferente expresión fenotípica y debería tenerse en cuenta en los casos *de novo* para el correcto consejo genético. Sin embargo, se han descrito pocas familias con síndrome de Marfan asociado a mosaïcismo en *FBN1*<sup>2-5</sup>.

Describimos una nueva mutación en mosaïcismo en *FBN1* que afecta al *splicing*. El probando es un varón de 34 años de edad, hijo único, diagnosticado de síndrome de Marfan por ectopia *lentis* y dilatación de la raíz aórtica, con una puntuación sistémica de 4 (miopía > 3 dioptrías, signo del pulgar, asimetría pectoral, escoliosis intervenida). Presenta los siguientes antecedentes familiares: padre con cardiopatía isquémica revascularizada y madre intervenida de disección aórtica tipo B con implante de endoprótesis aórtica percutánea (figura).

Tras el consentimiento informado, se realiza estudio genético al índice mediante secuenciación masiva de 30 genes relacionados con enfermedad vascular aórtica. Se identifica en heterocigosis una mutación no descrita previamente en el intrón 22 de *FBN1* (c.2677+5G>C; NM\_000138.4). Estudios *in silico* (SSF, MaxEnt,

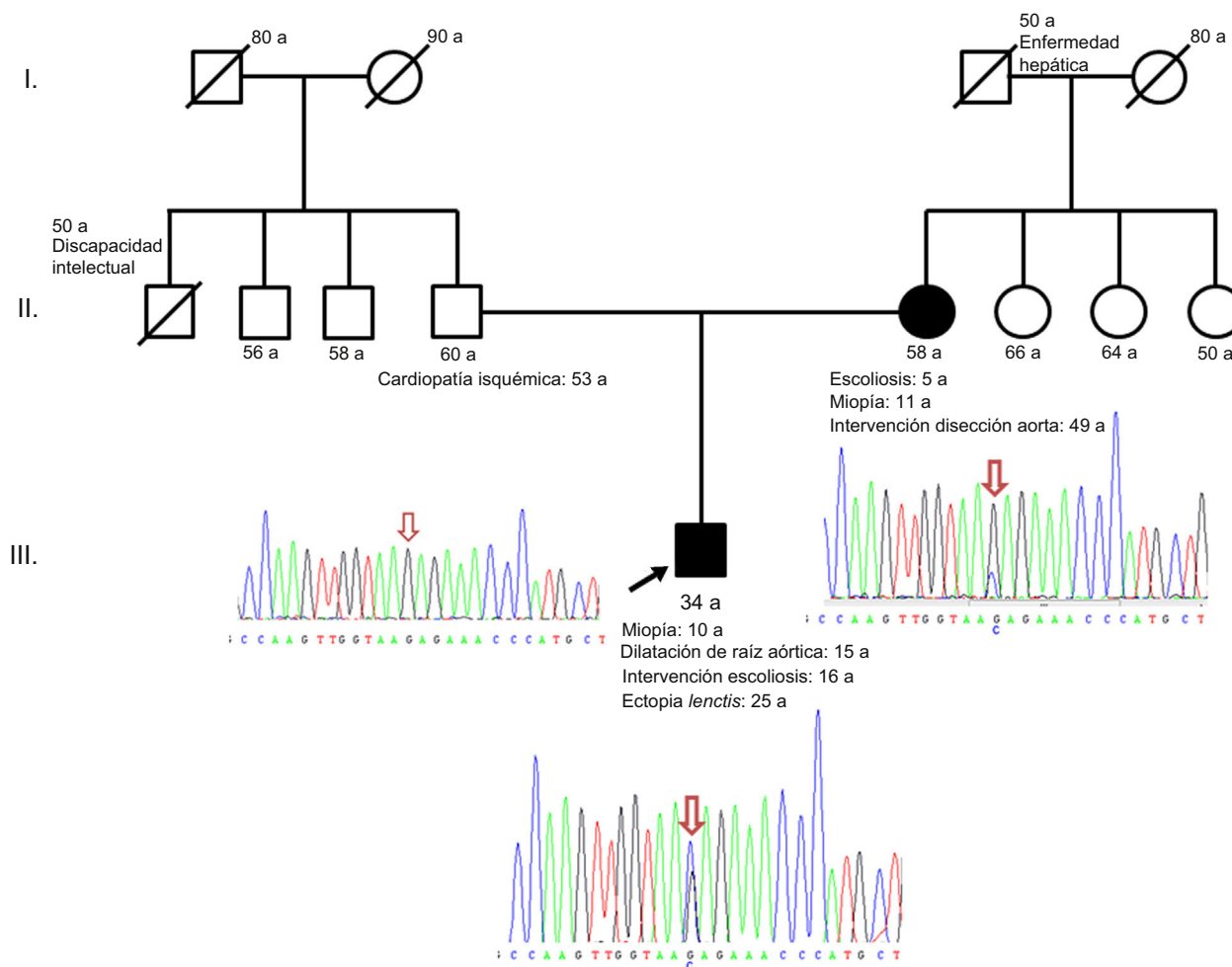


Figura. Pedigrí de la familia estudiada junto con los electroferogramas de la región de *FBN1* que muestran la mutación c.2677 + 5G>C (flecha). El alelo mutado (citósina, en azul) está presente en menor proporción en la madre que en el índice, lo que sugiere mosaïcismo. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

NNSplice, HFF) la consideran como posiblemente asociada a la enfermedad, al conllevar la pérdida del donador natural del *splicing*. Aunque esta variante no se ha descrito previamente en población general (dbSNP, Exome Variant Server), en la literatura se ha indicado otra mutación en la misma posición, pero con otro cambio nucleotídico, en un paciente con síndrome de Marfan, lo que sugiere la importancia de esta posición para el correcto procesamiento del ácido ribonucleico<sup>6</sup>. Además, nuestro paciente presenta otras 2 mutaciones de patogenicidad desconocida, en *TGFBR1* (c.409G>A; p.Val137Ile) y en *LMNA* (c.1158-6C>T, NM\_170707.3).

En el estudio familiar, la madre cumple criterios diagnósticos de síndrome de Marfan (afección aórtica y antecedente familiar) con una puntuación sistémica de 3 (escoliosis, miopía >3 dioptrías, *pectus excavatum*). Tiene 3 hermanas que no expresan fenotipo y ambos progenitores fallecidos hace años, a edad avanzada, aparentemente sin afección cardiovascular, aunque no estudiados.

En el estudio de cosegregación familiar se comienza con la madre, con estudio dirigido hacia *FBN1* y *TGFBR1* (este último, por considerarse gen relacionado con síndromes aórticos familiares), y resulta no portadora para *TGFBR1* pero sí para *FBN1*, en mosaico (figura). La presencia de este mosaicismo somático permite interrumpir el estudio genético en cascada en sus hermanas, ya que este fenómeno implica que la mutación se produjo *de novo* en algunas células durante el desarrollo embrionario de la madre. Siguiendo las recomendaciones genéticas para los estudios de sospecha de mosaicismo, se realizaron estudios adicionales en otros tejidos (mucosa bucal) y también con una pareja de cebadores independientes, y se obtuvo un porcentaje similar para el alelo mutado, lo que sugiere que el suceso mutacional ocurrió en los primeros estadios de la embriogénesis.

Al revisar en la literatura médica los casos descritos hasta la fecha, el progenitor portador de la alteración en mosaico, independientemente del sexo, presentaba un fenotipo menos grave que el índice, o incluso ausente<sup>2-5</sup>. Sin embargo, en nuestra familia destaca la alta expresión fenotípica vascular en la madre, a pesar de ser mosaico. Si bien podría pensarse que esta discrepancia es consecuencia del tipo de alteración genética, los datos publicados no apoyan tal hipótesis ya que la menor expresión fenotípica de los progenitores mosaico está presente asociada a cualquier tipo de mutación (tanto de cambio de aminoácido como de proteína truncada)<sup>2-5</sup>. En consecuencia, consideramos necesario un estrecho seguimiento clínico de los pacientes aunque presenten la mutación en un bajo porcentaje de células.

Respecto a la variabilidad intrafamiliar, en nuestro caso podría explicarse por un posible efecto protector de la variante encontrada en *TGFBR1* en el hijo, o por la diferencia de edad entre ambos en relación a la posible expresión tardía de esta enfermedad, ya que es conocido que la afección aórtica en el

síndrome de Marfan es progresiva y que el embarazo, además, es un factor de riesgo añadido<sup>1</sup>.

En resumen, se presenta un ejemplo de mosaicismo somático en *FBN1* que ilustra la importancia de considerar dicha posibilidad al realizar un adecuado consejo genético, permitiendo adoptar una estrategia en cascada más restringida de lo que se hubiera planteado inicialmente. Asimismo, el hallazgo del mosaicismo no siempre permite asegurar una evolución menos grave del síndrome de Marfan.

#### Agradecimientos

Los autores agradecen al paciente y sus familiares su colaboración para el desarrollo de este trabajo.

Javier Rekondo<sup>a,b</sup>, María Robledo-Inarritu<sup>a</sup>, Yerai Vado<sup>c</sup>, Guiomar Pérez de Nanclares<sup>c,\*</sup> y Fernando Arós<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Instituto de Investigación Sanitaria BioAraba, OSI Araba-Hospital Universitario, Vitoria-Gasteiz, Álava, España

<sup>b</sup>CIBER de la Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup>Laboratorio de (Epi)Genética Molecular, Instituto de Investigación Sanitaria BioAraba, OSI Araba-Hospital Universitario, Vitoria-Gasteiz, Álava, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [gnanclares@osakidetza.eus](mailto:gnanclares@osakidetza.eus)

(G. Pérez de Nanclares).

On-line el 30 de marzo de 2016

#### BIBLIOGRAFÍA

- Loeys B, Dietz H, Braverman A, Callewaert B, de Backer J, Devereux R, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476-85.
- Montgomery R, Geraghty M, Bull E, Gelb B, Johnson M, McIntosh I, et al. Multiple molecular mechanisms underlying subdiagnostic variants of Marfan syndrome. *Am J Hum Genet.* 1998;63:1703-11.
- Blyth M, Foulds N, Turner C, Bunyan D. Severe Marfan syndrome due to *FBN1* exon deletions. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:1320-4.
- Hilhorst-Hofstee Y, Hamel BC, Verheij JB, Rijlaarsdam ME, Mancini GM, Cobben JM, et al. The clinical spectrum of complete *FBN1* allele deletions. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:247-52.
- Sipek Jr A, Grodecká L, Baxová A, Cibulková P, Dvořáková M, Mazurová S, et al. Novel *FBN1* gene mutation and maternal germinal mosaicism as the cause of neonatal form of Marfan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:1559-64.
- Hung C, Lin S, Lee C, Cheng H, Lin S, Chen M, et al. Mutation spectrum of the fibrillin-1 (*FBN1*) gene in Taiwanese patients with Marfan syndrome. *Ann Hum Genet.* 2009;73:559-67.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.01.019>

#### Estudio Longitudinal de Obesidad Infantil (ELOIN): diseño, participación y características de la muestra



#### The Longitudinal Childhood Obesity Study (ELOIN): Design, Participation and Characteristics of the Baseline Sample

#### Sr. Editor:

El control de la obesidad infantil es una prioridad de salud pública en todo el mundo<sup>1</sup>. La obesidad se asocia a la aparición de comorbilidad en la infancia y su persistencia en la edad adulta conlleva un mayor riesgo de enfermedades<sup>2</sup>. En España, según la Encuesta Nacional de Salud, la prevalencia de obesidad en la población de 2 a 17 años de edad ha aumentado, pasando del

8,4% en 1993 al 10,5% en 2011<sup>3</sup>. El balance energético, la ingesta alimentaria, la actividad física y el sedentarismo son los aspectos más estudiados para explicar la alta incidencia de obesidad infantil<sup>4</sup>.

El objetivo del estudio ELOIN (Estudio Longitudinal de Obesidad Infantil) es describir las variaciones de sobrepeso y obesidad, determinar su asociación con factores sociodemográficos y estilos de vida, y estimar sus efectos en la salud. Es un estudio prospectivo de cohortes poblacional iniciado en 2012. La cohorte es dinámica y la muestra basal la forman niños de 4 años de edad, con mediciones de seguimiento a los 6, 9, 12 y 14 años de edad. La población diana fueron los niños residentes en la Comunidad de Madrid nacidos entre el 15 de enero de 2008 y el 30 de noviembre de 2009, pertenecientes al cupo de los 31 pediatras de la Red de Médicos