

Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:226-241.

4. Lee J, Lee K, Abidov A, Samson R, Lotun K. Endovascular stenting of suture line supraaortic pulmonary stenosis after orthotopic heart transplantation using rapid pacing stabilization. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:91-93.
5. Anaya-Ayala JE, Loebe M, Davies MG. Endovascular management of early lung transplant-related anastomotic pulmonary artery stenosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2015;26:878-882.

6. Wolfsohn AL, Walley VM, Masters RG, Davies RA, Boone SA, Keon WJ. The surgical anastomoses after orthotopic heart transplantation: clinical complications and morphologic observations. *J Heart Lung Transplant.* 1994;13:455-465.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.09.025>
0300-8932/

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

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



Large Family With Marfan Syndrome Demonstrating the Pathogenicity of a "Synonymous" Variant (p.Ile2118=) in the Fibrillin-1 Gene

Sr. Editor:

Se presenta el caso de una familia con 8 miembros de 3 generaciones afectados por el síndrome de Marfan (SMF), en los que un completo estudio familiar y genético confirma la patogenicidad de una variante «sinónima» identificada en el gen de la fibrilina 1 (*FBN1*).

El caso índice es un varón caucásico de 50 años intervenido de urgencia por una disección de aorta tipo A. Su padre, de 79 años, había sido intervenido a los 56 años por dilatación de la aorta ascendente para sustitución de aorta y reemplazo valvular (técnica de Bentall) y se lo intervino de nuevo a los 75 años por dilatación de la aorta descendente. Al caso índice se le había detectado, años antes de su disección, una *ectopia lentis* y, dado el antecedente de su padre, se sospechó un posible SMF. En 2008 se le realizó un estudio genético del gen *FBN1* en otro centro, mediante Sanger y *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA), pero se informó como negativo. Sus 2 hijos se estaban siguiendo en un tercer centro por sospecha de SMF.

En nuestro hospital se centralizó el estudio familiar. Al elaborar el árbol genealógico (figura), se identificó a otros miembros con dilatación de la aorta o con una expresión variable de signos de SMF¹ (tabla). El hermano menor, también con *ectopia lentis*, se intervino recientemente por un aneurisma de aorta ascendente, y se le implantó un tubo valvulado Bentall. Este paciente rechazó la cirugía de preservación del anillo aórtico ofrecida (técnica de David), debido a la buena evolución que su padre y su hermano habían tenido con la técnica de Bentall.

Dada la evidente enfermedad familiar, llamaba la atención la negatividad del estudio genético realizado previamente. En el SMF se han descrito porcentajes de positividad del estudio genético cercanos al 90%². Se decidió realizar un nuevo estudio, esta vez mediante *next generation sequencing* con un panel que incluía 30 genes implicados en enfermedades aórticas. El estudio únicamente identificó una variante «sinónima» (el cambio de nucleótido no produce cambio de aminoácido) en el gen *FBN1* (c.6354C>T, p.Ile2118=). El hecho de que no se produzca un cambio de aminoácido podría indicar que esta variante es no patogénica o de dudosa patogenicidad. Está localizada en una región codificante del gen (en la posición 40 del exón 52, isoforma NM_000138.4), posición que no parece que afecte a ninguno de los sitios relevantes para el proceso de corte y empalme del ARN (proceso de *splicing*). Sin embargo, un estudio de expresión de ARN, llevado a cabo por Liu et al³, en 1977, mostró que dicho cambio genera un *skipping* del exón 52 (ausencia de este exón en el transcrito de ARN). Esto puede generar una proteína truncada por la creación de una nueva

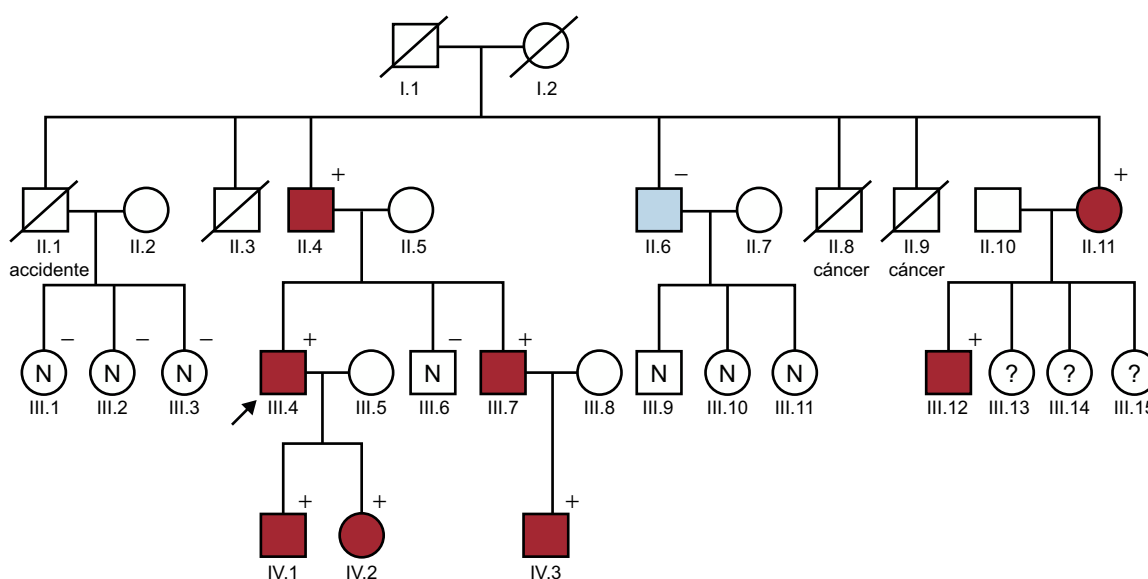


Figura. Árbol familiar. Cuadrado: varón; círculo: mujer; flecha: índice; rojo: afectado SMF; azul: aorta bicúspide; línea oblicua: fallecido; N: evaluado y sano; ?: desconocido; +: portador p.Ile2118=; -: no portador. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

Tabla

Información clínica de los miembros de la familia estudiada

Paciente	Edad al diagnóstico (años)	Sexo	Afección clínica			Intervención quirúrgica (años)	Estudio genético	Diagnóstico
			Sistema osteomuscular	Sistema ocular	Sistema CV			
II.4	56	V	+	-	DA	Técnica de Bentall (56)	+	SMF
II.6	61	V	-	-	Ao bicúspide	Prótesis mecánica (63)	-	Ao bicúspide
II.11	65	M	+	EL	AA	-	+	SMF
III.1	57	M	-	-	-	-	-	-
III.2	55	M	-	-	-	-	-	-
III.3	49	M	-	-	-	-	-	-
III.4	50	V	+	EL	DA	Técnica de Bentall (50)	+	SMF
III.6	43	V	-	-	-	-	-	-
III.7	40	V	+	-	AA	Técnica de Bentall (40)	+	SMF
III.12	34	V	+	EL	AA	-	+	SMF
IV.1	25	V	+	-	-	-	+	SMF
IV.2	17	M	+	-	-	-	+	SMF
IV.3	19	V	-	EL	-	-	+	SMF

-: negativo; +: positivo; AA: aneurisma de aorta; Ao: aorta; CV: cardiovascular; DA: disección de aorta; EL: *ectopia lentis*; M: mujer; SMF: síndrome de Marfan; V: varón. Sistema osteomuscular + en presencia de alguna de las siguientes alteraciones: aracnodactilia, escoliosis, deformidad torácica, estrías en piel, protrusión acetabular, pie plano o deformidad del pie.

pauta de lectura que podría dar lugar a un codón de *stop* prematuro, o a que no se exprese la proteína FBN1 porque la maquinaria celular degrada el transcrito aberrante. El hecho de que el *splicing* esté afectado y que tenga efectos funcionales demostrados sería suficiente para demostrar la patogenicidad de la mutación⁴. Además, esta variante no aparece en bases de datos que incluyen información de población utilizada como control. Pero para confirmar definitivamente la patogenicidad, falta demostrar su cosegregación en alguna de las familias. A pesar de que se han publicado 8 casos de distintas familias con sospecha o diagnóstico clínico de SMF, en los artículos no se aportan datos del estudio familiar, únicamente de los casos índice^{5,6}.

En la familia que se presenta, se ha demostrado por primera vez la cosegregación de esta mutación con la enfermedad. Todos ellos cumplían los nuevos criterios de Ghent⁴ (tabla). Solo hubo 1 caso (II.6) en el cual no se identificó la variante, un tío paterno del índice. Se confirmó que tenía una enfermedad no relacionada (aorta bicúspide) y se lo había intervenido por una estenosis aórtica. No se pudo estudiar a 3 hijas de un afectado (III.13,14,15) por problemas sociales.

En conclusión, con un completo estudio clínico y genético familiar, por primera vez, se ha podido establecer la cosegregación de la variante p.Ile2118= en el gen *FBN1* con el SMF y confirmar con ello su patogenicidad. No sabemos si el estudio genético realizado años antes no identificó esta variante (falso negativo del Sanger) o se consideró no patogénica.

Es importante disponer de centros de referencia en SMF o unidades de cardiopatías familiares que permitan realizar estudios familiares completos². El estudio familiar junto con una correcta interpretación de las variantes identificadas en los estudios genéticos permitirá establecer un pronóstico y una asistencia clínica más precisos.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Red de Investigación Cardiovascular (RIC; RD12/0042/0069).

CONFLICTO DE INTERESES

J.P. Trujillo-Quintero pertenece al departamento clínico de Health in Code.

Juan Pablo Trujillo-Quintero^a, José María Herrera-Noreña^b, Víctor X. Mosquera-Rodríguez^b, Xusto Fernández-Fernández^c, José Manuel Vázquez-Rodríguez^d y Roberto Barriales-Villa^{d,*}

^aDepartamento Clínico, Health in Code, A Coruña, España

^bServicio de Cirugía Cardíaca, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Servizo Galego de Saúde (SERGAS), Universidade da Coruña, A Coruña, España

^cFundación Novoa Santos, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

^dServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Servizo Galego de Saúde (SERGAS), Universidade da Coruña, A Coruña, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: rbarrialesv@gmail.com (R. Barriales-Villa).

On-line el 31 de octubre de 2016

BIBLIOGRAFÍA

- Díaz de Bustamante A, Ruiz-Casares E, Darnaud 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.
- Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, et al. Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares: síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:300-309.

3. Liu W, Qian C, Francke U. Silent mutation induces exon skipping of fibrillin-1 gene in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 1997;16:328–329.
4. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476–485.
5. Attanasio M, Lapini I, Evangelisti L, et al. FBN1 mutation screening of patients with Marfan syndrome and related disorders: detection of 46 novel *FBN1* mutations. *Clin Genet.* 2008;74:39–46.
6. Lerner-Ellis JP, Aldubayan SH, Hernandez AL, et al. The spectrum of FBN1, TGFbetaR1, TGFbetaR2 and ACTA2 variants in 594 individuals with suspected Marfan Syndrome, Loeys-Dietz Syndrome or Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections (TAAD). *Mol Genet Metab.* 2014;112:171–176.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.09.028>

0300-8932/

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.