

Caso clínico

doi: 10.35366/105712

Mutación c.3037G>A en el gen FBN1 asociado a síndrome de Marfan variante neonatal

*Mutation c.3037G>A in the FBN1 gene associated with neonatal Marfan syndrome variant*Cammarata-Scalisi F,* Capolino R,[‡] Magliozzi M,[§] Novelli A,[§] Galeotti A,[¶] Callea M[¶]

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Venezuela.

RESUMEN. El síndrome de Marfan ([SM], OMIM 154700) es un trastorno del tejido conectivo que exhibe un patrón de herencia autosómico dominante, cuyas características clínicas pueden afectar de forma variable múltiples sistemas u órganos. Es causado por mutaciones en el gen *FBN1* (OMIM 134797) localizado en 15q21.1. El SM neonatal es una variedad infrecuente de la entidad asociado con mutaciones en el cambio de sentido entre los exones 23-33 y mutaciones truncadas, exhibe un fenotipo más severo y alto porcentaje de mortalidad en los primeros años de vida. Se presenta el caso de adolescente masculino con SM neonatal y mutaciones en el cambio de sentido (c.3037G>A; p.Gly225Arg) en el exón 24 del gen *FBN1*. Ante estos hallazgos se estudió la variación fenotípica interfamiliar, la evaluación médica interdisciplinaria precoz necesaria para el manejo de las posibles complicaciones, así como el oportuno asesoramiento genético familiar.

Palabras clave: Síndrome de Marfan, neonatal, *FBN1*, clínica, asesoramiento genético.

ABSTRACT. Marfan syndrome ([MS], OMIM 154700) is a connective tissue disorder that exhibits an autosomal dominant pattern of inheritance, whose clinical characteristics can affect multiple systems or organs in a variable way. It is caused by mutations in the *FBN1* gene (OMIM 134797) located at 15q21.1. Neonatal MS is an uncommon variety of the entity associated with missense mutation between exons 23-33 and truncating mutations, exhibits a more severe phenotype and high percentage of mortality in the first years of life. The case of male adolescent with neonatal MS and missense mutation (c.3037G>A; p.Gly225Arg) in exon 24 of the *FBN1* gene is presented. Given these findings, interfamilial phenotype variation, the early interdisciplinary medical evaluation necessary for the management of possible complications, as well as the appropriate family genetic counseling were studied.

Keywords: Marfan syndrome, neonatal, *FBN1*, clinic, genetic counseling.

Introducción

El síndrome de Marfan ([SM], OMIM 154700) es un trastorno del tejido conectivo que exhibe un patrón de herencia autosómico dominante^{1,2,3,4,5,6} y una incidencia

aproximada de uno en 5,000 nacimientos.^{1,3} Las características clínicas pueden afectar múltiples sistemas u órganos¹⁻³ (ocular, cardiovascular, pulmón,^{1,6} esquelético,^{1,2,3,4} piel, entre otros),¹ dependen de la edad y pueden afectar la calidad de vida en general.³ El pronóstico se encuentra

* Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

[‡] Medical Genetics Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy.

[§] Laboratory of Medical Genetics, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy.

[¶] Unit of Dentistry, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy.

Correspondencia:

Dr. Francisco Cammarata-Scalisi

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Av. 16 Septiembre, Sector Campo de Oro, Nivel Mezzanina, C.P. 5101, Mérida, Venezuela.

E-mail: francocammarata19@gmail.com

Recibido: 26-08-2019. Aceptado 01-10-2021.

Citar como: Cammarata-Scalisi F, Capolino R, Magliozzi M, Novelli A, Galeotti A, Callea M. Mutación c.3037G>A en el gen *FBN1* asociado a síndrome de Marfan variante neonatal. Acta Ortop Mex. 2021; 35(6): 567-571. <https://dx.doi.org/10.35366/105712>



determinado principalmente por la dilatación de la raíz aórtica, debido a un mayor riesgo de disección precoz y muerte.^{5,6}

Es causado por mutaciones en el gen *FBNI* (OMIM 134797), localizado en 15q21.1, compuesto por 65 exones y codifica a la fibrilina-1,¹⁻⁴ una proteína del tejido conectivo^{2,4} y componente de la matriz extracelular.^{1,4} En 1991 se describió el defecto de esta proteína como el responsable de las manifestaciones aórticas, ocasionado por la debilidad estructural resultado del tejido conectivo anormal y posteriormente se demostró a través del modelo animal muchas de las manifestaciones clínicas.⁶

La variabilidad clínica es notable, incluso intrafamiliar, tanto para la edad de inicio, la gravedad y el número de manifestaciones clínicas. Hasta la fecha no se ha establecido ninguna correlación genotipo-fenotipo,¹ excepto en el SM neonatal asociado con mutaciones en el cambio de sentido entre los exones 23-32, denominada región neonatal^{7,8,9,10} y mutaciones truncadoras, el cual exhibe un fenotipo aórtico más severo. Sin embargo, aunque se puede explicar la correlación genotipo-fenotipo interfamiliar, no se puede explicar la variabilidad intrafamiliar.¹

El objetivo es presentar los hallazgos clínicos y radiológicos en un paciente adolescente, caso único en una familia italiana con mutaciones en el cambio de sentido (c.3037G>A; p.Gly225Arg) en el gen *FBNI*, comparando el fenotipo con otros pacientes que presentan la misma mutación con la finalidad de discutir la variación fenotípica interfamiliar, resaltar la evaluación médica interdisciplinaria necesaria, así como el oportuno asesoramiento genético familiar.

Caso clínico

Adolescente masculino de 14 años de edad, producto de segunda gesta de padres sanos no consanguíneos, su hermana mayor es igualmente sana. Fue referido a genética médica a la edad de dos años con antecedentes de intervención quirúrgica de luxación de cristalino y corrección de escoliosis para el momento en que se inicia su estudio.

Parto a término controlado sin complicaciones prenatales ni perinatales. El peso al nacer fue de 4,400 g (DE 3.1) y la talla de 52 cm (DE 1.5). Se evidenció adecuado desarrollo sicomotor. Se mantiene en seguimiento por talla alta, hiperlaxitud ligamentaria (puntaje en la escala de Beighton 7/9), escoliosis de grado severo y progresivo con estudio de radiografía simple que describe curva escoliótica dextroconvexa a nivel dorsal, con ángulo de 102° (vértebra neutra D5-L1) y curva de compensación convexa izquierda a nivel lumbar de alrededor de 80° (vértebra neutra L1-L5), en posición lateral invariada la cifosis dorso-lumbar respecto a estudios previos. Posterior a intervención quirúrgica por rotoescoliosis dorso-lumbar dextroconvexa con presencia de dos barras metálicas estabilizadas con tornillos y ganchos. La curva

escoliótica presenta un ángulo de alrededor de 53° (D4-L2) (*Figura 1*).

Fue igualmente intervenido por prolapso de válvula mitral con sustitución valvular, dilatación aórtica severa con dilatación del ventrículo izquierdo e insuficiencia aórtica de moderada a severa. Se describe la presencia de quiste pulmonar de ubicación subpleural en el segmento superior y posterobasal del lóbulo pulmonar inferior izquierdo con distribución en racimo en sentido craneo-caudal. Pendiente intervención cardioquirúrgica para sustitución de bulbo y válvula aórtica con conducto valvular mecánico según Bentall. En la *Tabla 1* se exponen los criterios diagnósticos de la nosología de Gante para el SM presentes en el paciente y en la *Tabla 2* el puntaje de los hallazgos sistémicos.

Basados en estos hallazgos, se indicó el estudio molecular por secuenciación directa (métodos estándar), que demostró una mutación heterocigota cambio de sentido (c.3037G>A; p.Gly225Arg) en el exón 24 del gen *FBNI*. Los padres y su hermana mayor no presentaron esta mutación (*Figura 2*). Se mantiene en monitoreo continuo por los servicios de ortopedia y traumatología, oftalmología, cardiología, imagenología, genética médica y pediatría. En terapia anticoagulante con warfarina posterior a intervención cardiovascular, con control periódico de exámenes de laboratorio cada 15 días. Además en fisioterapia con tratamiento de busto correctivo. Se contraindica actividad física intensa



Figura 1: Radiografía control posterior a intervención quirúrgica por rotoescoliosis dorso-lumbar dextroconvexa.

Tabla 1: Criterios diagnósticos de la nosología de Gante en el síndrome de Marfan.

Órgano/sistema	Paciente
Esquelético	<p>Al menos cuatro de los siguientes criterios mayores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Pectus carinatum</i> 2. <i>Pectus excavatum</i> que requiere cirugía 3. Ratio envergadura y estatura elevados (< 1.05) 4. Signos del pulgar y muñeca positivos 5. Escoliosis (20°) o espondilolistesis 6. Extensión del codo reducida (< 170°) 7. Desplazamiento medial del maléolo interno (pie plano) 8. Protrusión acetabular <p>Dos o un criterio mayor y dos de los siguientes criterios menores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Pectus excavatum</i> de moderada severidad 2. Hiperlaxitud articular 3. Paladar con arco pronunciado o aglomeración dental 4. Apariencia facial característica: <ul style="list-style-type: none"> Dolicocefalia Hipoplasia malar Enoftalmos Retrognatía Fisura palpebral baja
Ocular	<p>Criterio mayor: Ectopia <i>lentis</i></p> <p>Al menos dos de los siguientes criterios menores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Córnea anormalmente aplanada 2. Aumento de la longitud axial del globo ocular 3. Hipoplasia del iris o del músculo ciliar → Miosis reducida
Cardiovascular	<p>Al menos uno de los siguientes criterios mayores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dilatación de la aorta ascendente c/s regurgitación 2. Disección de la aorta ascendente <p>Al menos uno de los siguientes criterios menores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prolapso de la válvula mitral c/s regurgitación 2. Dilatación de la arteria pulmonar (< 40 años) 3. Calcificación del anillo mitral (< 40 años) 4. Dilatación o disección de la aorta abdominal (< 50 años)
Pulmonar	<p>Al menos uno de los siguientes criterios menores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neumotórax espontáneo 2. Bullas apicales
Tegumentos	<p>Al menos uno de los siguientes criterios menores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estrías marcadas en ausencia (variaciones ponderales) 2. Hernia recurrente o incisional
Dura	<p>Criterio mayor: Ectasia dural lumbosacra</p>

Sin antecedente familiar deben estar involucrados dos órganos/sistemas que reúnan criterios mayores y al menos la afectación de un tercer órgano/sistema. En pacientes con historia familiar sólo se requiere un criterio mayor con datos que sugieran afectación de un segundo sistema.

y esfuerzo excesivo ante la presencia de quiste pulmonar subpleural ante riesgo de neumotórax.

Discusión

El SM fue descrito por primera vez por Antoine Marfan en 1896¹⁰ y el término de SM neonatal se utilizó por primera vez en 1991 para describir un fenotipo más severo.¹¹ Fue denominado de manera variable como SM infantil, congénito o perinatal grave.^{7,11} Recientemente, se ha sugerido que el término debe reemplazarse por SM de inicio temprano y rápidamente progresivo para representar las características más graves en la primera infancia.¹¹ Es una variedad infrecuente de la entidad,^{7,8} genotípica y fenotípicamente diferente de la forma clásica.⁸ Se reconoce, por lo tanto, en una etapa más temprana¹⁰ y se caracteriza por apariencia facial «senil», megalocórnea, iridodonesis, ectopia *lentis*, piel redun-

Tabla 2: Puntaje de hallazgos sistémicos en el síndrome de Marfan.

Hallazgo	Puntaje
Signo de la muñeca y el pulgar 3, (signo de la muñeca o el pulgar: 1)	3
<i>Pectus carinatum</i> 2, (<i>Pectus excavatum</i> o asimetría pectoral: 1)	
Deformidad retropié, (pie plano: 1)	1
Neumotórax	
Ectasia dural	
Protrusión acetabular	
SS/SI ↓ y ratio brazo/estatura ↑ y escoliosis no severa	1
Escoliosis o cifosis toracolumbar	1
Extensión reducida del codo	
Hallazgos faciales (3/5):	
Dolicocefalia	1
Enoftalmos	1
Fisura palpebral baja	
Hipoplasia malar	1
Retrognatía	
Estría cutánea	1
Miopia > 3 dioptrías	1
Prolapso mitral (todos los tipos)	1
Total	12

Total máximo 20 puntos; un puntaje ≥ 7 indica afectación sistémica.

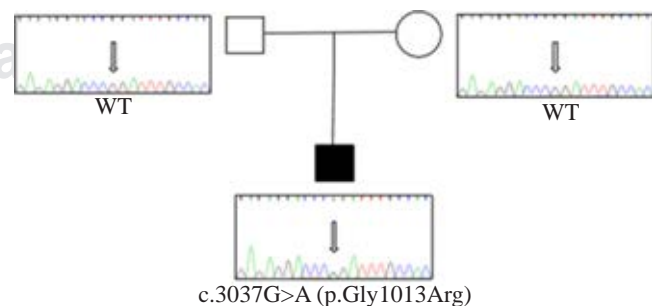


Figura 2: Secuenciación de Sanger demostró mutación heterocigota (c.3037G>A; p.Gly225Arg) en el gen *FBN1*, únicamente en el paciente.

Tabla 3: Principales hallazgos clínicos encontrados en pacientes portadores de la mutación c.3037G>A en el gen *FBNI*.

Hallazgos/autores	Nijbroek et al.	Tiecke et al.	Callea et al.	Presente caso
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
Ectopia <i>lentis</i>	+	+	+	+
Otras alteraciones oculares	—	+	—	—
Dilatación aórtica	+	+	+	+
Insuficiencia valvular	+ [‡] , [§]	+	+ [‡]	+
Alteraciones esqueléticas [¶]	—	+	No precisado	+

*Asociado a aneurisma, [‡]Disfunción panvalvular, [§]Falla cardíaca congestiva, [¶]En tórax y columna.
En todos los casos hay ausencia de antecedentes familiares.

dante, pabellones auriculares arrugados, contracturas articulares en flexión y aracnodactilia que deben sugerir el diagnóstico.^{8,10,12} La afectación cardíaca es más grave y la insuficiencia cardíaca congestiva es la principal causa de muerte en 85% que, usualmente, puede ocurrir durante los primeros dos años de vida.^{7,8,10,12} El prolapso e insuficiencia multivalvular rápidamente progresivo y hernias diafragmáticas se observan con más frecuencia en el SM neonatal^{8,9,11} y están asociadas con menor supervivencia en pacientes diagnosticados antes del año de edad.¹¹ El enfisema pulmonar también se presenta con mayor frecuencia en la variante neonatal. Por lo tanto, el pronóstico no es favorable, con edad promedio de muerte de 16.3 meses.^{10,11} No obstante, informes como este han documentado pacientes con mayores edades. Ante esto, el diagnóstico y el inicio del tratamiento deben realizarse de forma precoz, ya que son esenciales para prevenir el desarrollo de la insuficiencia cardíaca refractaria.¹⁰

Por otra parte, el patrón de herencia que se exhibe es el autosómico dominante en la forma clásica y con frecuencia *de novo* en la variedad neonatal.^{7,8} Sin embargo, el SM neonatal puede surgir de mutaciones fuera de la región neonatal anteriormente comentada, como se ha informado en tres ocasiones, dos en el exón 4 y una en el exón 21 del gen *FBNI*. De igual forma, mutaciones en los exones 23-32 también pueden conducir al SM clásico, pero mutaciones en los exones 25-26 se asocian con una supervivencia menor de un año.¹⁰

En la base de datos de mutaciones (<http://www.umd.be/>) sólo 4.8% están asociados al SM neonatal.¹¹ En este informe se presentó una mutación ya documentada en cuatro casos no relacionados con manifestaciones graves y atípicas.¹³ La mutación afecta un residuo altamente conservado en una región de enlace interdominio y fue presentado por primera vez por Nijbroek y colaboradores,¹⁴ seguido de Tiecke y su equipo¹⁵ y por Callea y colegas¹³ como se describe en la *Tabla 3*. Aunque en la actualidad no existen criterios diagnósticos en el SM neonatal, la combinación de las manifestaciones sistémicas y la identificación de mutaciones en el gen *FBNI* responsables de este tipo de alteración son útiles para el diagnóstico ante la ausencia de antecedentes familiares.¹¹

Se presenta un nuevo caso de SM de inicio temprano y rápidamente progresivo con mutación ya conocida en el exón 24 del gen *FBNI*, resaltando su diagnóstico precoz para brindar la evaluación médica interdisciplinaria que puede influir ante todo en el pronóstico de la entidad, así como en brindar un oportuno asesoramiento genético familiar, ya que corresponden a esta variedad casos esporádicos debido a mutaciones *de novo*.

Referencias

1. Aubart M, Gazal S, Arnaud P, Benarroch L, Gross MS, Buratti J, et al. Association of modifiers and other genetic factors explain Marfan syndrome clinical variability. *Eur J Hum Genet.* 2018; 26(12): 1759-72.
2. Sandvik GF, Vanem TT, Rand-Hendriksen S, Cholidis S, Saethre M, Drolsum L. Ten-year reinvestigation of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019; 47(2): 212-8.
3. Handisides JC, Hollenbeck-Pringle D, Uzark K, Trachtenberg FL, Pemberton VL, Atz TW, et al. Health-related quality of life in children and young adults with Marfan syndrome. *J Pediatr.* 2019; 204: 250-255.e1.
4. Teixido-Tura G, Forteza A, Rodríguez-Palomares J, González Mirelis J, Gutiérrez L, Sánchez V, et al. Losartan versus Atenolol for prevention of aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(14): 1613-8.
5. Isselbacher EM. Losartan for the treatment of Marfan syndrome: Hope Fades. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(14): 1619-21.
6. Groth KA, Stochholm K, Hove H, Andersen NH, Gravholt CH. Causes of mortality in the Marfan syndrome (from a Nationwide Register Study). *Am J Cardiol.* 2018; 122(7): 1231-5.
7. Kuruvilla SE, Welch S, Ng Y. Microcornea and bilateral ectopia lentis in an infant: unusual severe ocular presentation of neonatal Marfan syndrome. *J AAPOS.* 2019; 23(2): 107-8.
8. Solé-Ribalta A, Rodríguez-Fanjul X, Carretero-Bellón JM, Pascual-Sala C, Martorell-Sampol L, Bobillo-Pérez S, et al. Neonatal Marfan syndrome: a rare, severe, and life-threatening genetic disease. *J Pediatr.* 2019; 211: 221-221.e2.
9. Liu LH, Lin SM, Lin DS, Chen MR. Losartan in combination with propranolol slows the aortic root dilatation in neonatal Marfan syndrome. *Pediatr Neonatol.* 2018; 59(2): 211-3.
10. Carande EJ, Bilton SJ, Adwani S. A case of neonatal Marfan syndrome: a management conundrum and the role of a multidisciplinary team. *Case Rep Pediatr.* 2017; 2017: 8952428.
11. Peng Q, Deng Y, Yang Y, Liu H. A novel fibrillin-1 gene missense mutation associated with neonatal Marfan syndrome: a case report and review of the mutation spectrum. *BMC Pediatr.* 2016; 16: 60.
12. Heo JS, Song JY, Choi EY, Kim EH, Kim JH, Park SE, et al. Atypical neonatal Marfan syndrome with p.Glu1073Lys mutation of *FBNI*: the first case in Korea. *J Korean Med Sci.* 2017; 32(1): 1-3.

13. Callea M, Willoughby CE, Cammarata-Scalisi F, Giovannoni I, Vinciguerra A, Yavuz I, et al. A c.3037G>A mutation in FBN1 gene causing Marfan syndrome with an atypically severe phenotype. *Invest Clin.* 2017; 58(1): 70-8.
14. Nijbroek G, Sood S, McIntosh I, Francomano CA, Bull E, Pereira L, et al. Fifteen novel FBN1 mutations causing Marfan syndrome detected by heteroduplex analysis of genomic amplicons. *Am J Hum Genet.* 1995; 57(1): 8-21.
15. Tiecke F, Katzke S, Booms P, Robinson PN, Neumann L, Godfrey M, et al. Classic, atypically severe and neonatal Marfan syndrome: twelve mutations and genotype-phenotype correlations in FBN1 exons 24-40. *Eur J Hum Genet.* 2001; 9(1): 13-21.