



## ER-016 - VARIABILIDAD GENÉTICA ASOCIADA A PACIENTES CON MARFAN Y ENFERMEDAD DEL COLÁGENO INDETERMINADA

G. Sánchez<sup>1</sup>, R. León<sup>1</sup>, P. González de la Aleja<sup>1</sup>, A. Sempere<sup>1</sup>, M. Menchi<sup>1</sup>, M. Gutiérrez<sup>2</sup>, M. García<sup>1</sup>, R. Sánchez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>2</sup>Unidad de Genética. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

### Resumen

**Objetivos:** 1. Clasificar las mutaciones asociadas al diagnóstico de síndrome de Marfan (SM) y enfermedad del colágeno indeterminada (ECI) en familias atendidas en la Unidad de Enfermedades Minoritarias (UEM) de nuestro hospital en: variantes de significación incierta (VSI), polimorfismos y mutaciones patogénicas (MP). 2. Describir la variedad fenotípica asociada al SM.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes atendidos en la UEM del Hospital General Universitario de Alicante. Para ello se revisaron: 1. Los estudios genéticos realizados, clasificando las mutaciones en: VSI, polimorfismos (variantes que se asocian al 1% de la población general: la mayoría de las veces no implican patología pero a veces combinaciones de varios polimorfismos podrían ser patológicas) y MP (por codificación de proteínas no funcionantes). 2. Los criterios de Ghent modificados que cumplían los miembros de familias que acudían para despistaje de EM a esta unidad.

**Resultados:** Se incluyeron 82 pacientes (41 hombres: 50%), con una mediana de edad de 31 años (o = 18) pertenecientes a 26 familias. El motivo de remisión a la UEM fue: despistaje de SM familiar en 55 pacientes (67%), hábito marfanoide en 18 pacientes (22%), patología aórtica en 7 pacientes (9%) y alteraciones oftalmológicas en 2 pacientes (2%). En el estudio genético realizado, en 9 familias (35%) se encontraron variantes de significación incierta, en 2 familias (8%) se hallaron polimorfismos, en 2 familias (8%) se objetivaron mutaciones patogénicas descritas en la base de datos UMD FBN1 (<http://www.umd.be>), en 11 familias (42%) el estudio genético fue negativo y en 2 familias (8%), los resultados genéticos se encuentran pendientes. En 12 pacientes (15%) se realizó diagnóstico de SM por cumplir ambos criterios mayores de Ghent: Z score > 2 y luxación del cristalino (LC), en 8 pacientes (10%) se realizó diagnóstico de SM por presentar mutación patogénica descrita del gen FBN1 y uno de los criterios mayores de Ghent, 9 pacientes (11%) fueron diagnosticados por presentar una puntuación sistémica de al menos 7 puntos con historia familiar, 32 pacientes (39%) continúan en seguimiento periódico por no haberse podido descartar la enfermedad y 21 pacientes (26%) fueron dados de alta por no cumplir criterios diagnósticos ni tener una mutación patológica.

**Discusión:** El SM forma parte de las enfermedades hereditarias del tejido conectivo. La mayoría de los casos de SM son causados por una mutación heterocigota en el gen FBN1(15q21.1) que codifica para la fibrilina1, de herencia autosómica dominante y penetrancia completa. Se han descrito entre 600 y 1.000 mutaciones distintas de este gen. En la actualidad disponemos de los criterios de Ghent

modificados como herramienta diagnóstica: una dilatación de la raíz aórtica a nivel de los senos de Valsalva con Z core > 2 y LC son suficientes para el diagnóstico en ausencia de historia familiar. En ausencia de alguna de las dos, o de ambas, la presencia de la mutación FBN1 clásica y la combinación de una serie de hallazgos sistémicos son necesarias para el diagnóstico. Existen una serie de dificultades diagnósticas entre las que se encuentran que los hallazgos clínicos son edad dependientes y que, en algunos casos, el estudio genético no ayuda al despistaje.

*Conclusiones:* 1. Existe una amplia variabilidad genética familiar asociada al SM y la ECI, con mala correlación genotipo -fenotipo. Es importante identificar las mutaciones genéticas implicadas en el diagnóstico de SM y ECI familiar para poder ofrecer un consejo genético adecuado en las familias portadoras. 2. Los criterios de Ghent modificados son una herramienta fundamental en la identificación de pacientes con datos de SM para su seguimiento y diagnóstico.