

esta metodología. Sin embargo, creemos que nuestro estudio aporta 2 mensajes principales: el primero se refiere a la necesidad de innovación en el uso de imágenes ecográficas apropiadas para la impresión 3 D y el segundo, a la necesidad de una excelente colaboración con el equipo multidisciplinario para proporcionar a los padres asesoramiento sobre las CC. Los modelos del corazón impresos en 3 D han aportado en nuestro centro una gran mejora en cuanto a este segundo aspecto.

Claudia Cattapan^a, Francesco Bertelli^a, Alvise Guariento^a, Matteo Andolfatto^b, Paola Veronese^b y Vladimiro L. Vida^{a,*}

^a*Pediatric and Congenital Cardiac Surgery Unit, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health, University of Padua, Padua, Italia*

^b*Maternal-Fetal Medicine Unit, Department of Women's and Children's Health, AOPD, Padua, Italia*

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: vladimiro.vida@unipd.it (V.L. Vida).

On-line el 21 de enero de 2021

BIBLIOGRAFÍA

1. Hermesen JL, Roldan-Alzate A, Anagnostopoulos PV. Three-dimensional printing in congenital heart disease. *J Thorac Dis.* 2020;12:1194–1203.
2. Oliver-Ruiz JM, Dos Subirá L, González García A, Rueda Soriano J, Ávila Alonso P, Gallego P; on behalf of the Spanish Adult Congenital Heart Disease Network (RECCA). Adult congenital heart disease in Spain: health care structure and activity, and clinical characteristics. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:804–811.
3. Ruedinger KL, Zhou H, Trampe B, et al. Modeling Fetal Cardiac Anomalies From Prenatal Echocardiography With 3-Dimensional Printing and 4-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11:e007705.
4. Chen SA, Ong CS, Hibino N, Baschat AA, Garcia JR, Miller JL. 3 D printing of fetal heart using 3 D ultrasound imaging data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:808–809.
5. Veronese P, Bertelli F, Cattapan C, Andolfatto M, Gervasi MT, Vida VL. Three-dimensional printing of the fetal heart with complete atrio-ventricular septal defect based on ultrasound imaging data. *Kardiol Pol.* 2020;78:930–931.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.11.006>

0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Síndrome de Shprintzen-Goldberg y dilatación aórtica: a propósito de dos nuevos casos



Shprintzen-Goldberg syndrome and aortic dilatation: apropos of 2 new cases

Sr. Editor:

El síndrome de Shprintzen-Goldberg (SSG) es una afección del tejido conectivo que se debe incluir en el diagnóstico diferencial de síndromes aórticos como el de Marfan (SM) o Loeys-Dietz (SLD). El

SSG tiene su causa en variantes patogénicas en el gen *SKI*, implicado en la vía de señalización del factor de crecimiento transformador beta (TGFβ)^{1,2}. Hasta la fecha se han descrito menos de 100 pacientes con SSG confirmado. El fenotipo incluye dismorfismo craneofacial (como dolicocefalia/escafocefalia, frente prominente, proptosis, hipertelorismo, anomalías auriculares y microrretrognatia, entre otras), alteraciones esqueléticas, cutáneas y oculares, valvulopatías cardíacas, dilatación de la raíz aórtica, anomalías neurológicas, trastornos del comportamiento y déficit cognitivo en grado variable^{3–5}.

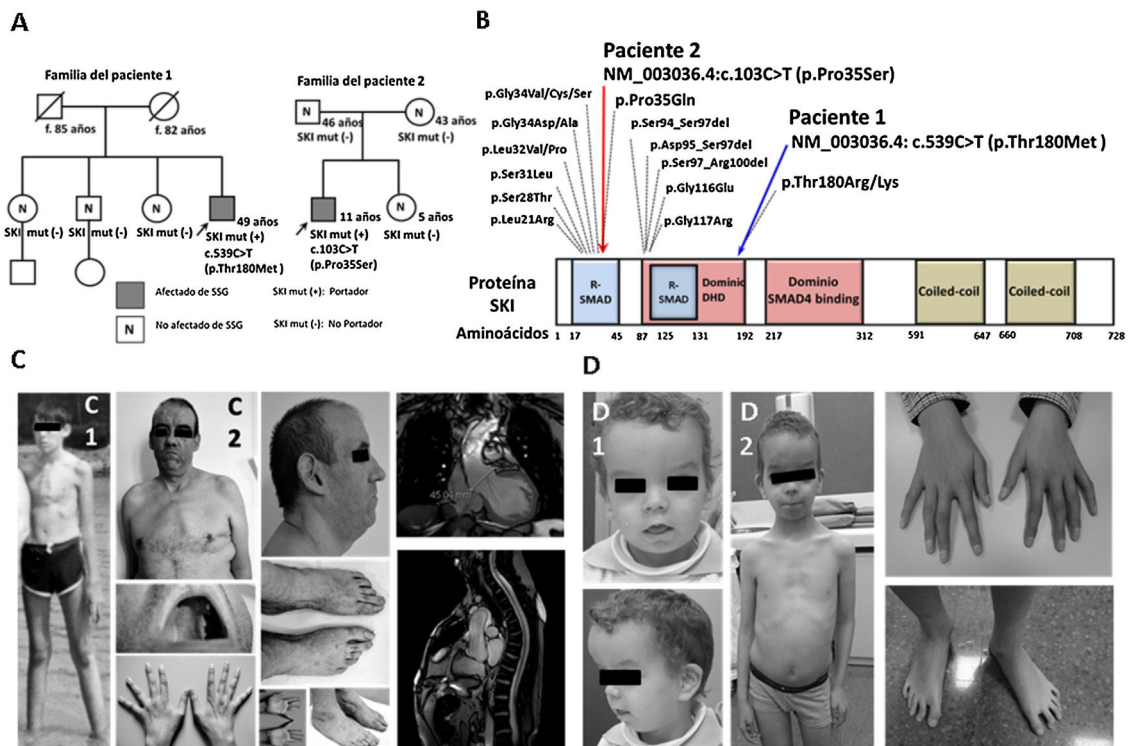


Figura 1. Estudio clínico-genético del probando y su familia. A: árbol genealógico de las familias y estudio genético. B: variantes descritas en el gen *SKI* a nivel de proteína. C: fenotipo del paciente 1 a los 12 y los 45 años (C1, C2); resonancia magnética cardiovascular del paciente 1 (diámetro de la raíz aórtica, 45 mm). D: fenotipo del paciente 2 a los 4 y los 9 años (D1, D2); fotografías tomadas previo consentimiento informado. SSG: síndrome de Shprintzen-Goldberg.

Tabla 1
Fenotipos de los pacientes 1 y 2 y los portadores de variantes que afectan a los aminoácidos Thr180 y Pro35

	Paciente 1	Portadores de variantes en AA p.Thr180 ^a (n=9) ⁵	Paciente 2	Portadores de variantes en AA p.Pro35 ^b (n=6) ²⁻⁴
Edad al diagnóstico	45 años	Media, 15,8 (intervalo 2-47) años	4 años	Media 17,5 (intervalo, 6-46) años
Edad al último seguimiento	49 años	Media, 21,8 (intervalo, 3-49) años	11 años	ND
Variantes en el gen <i>SKI</i>	c.539C > T, p.Thr180Met	p.Thr180Met (5), p.Thr180Lys (3), p.Thr180Arg (1)	c.103C > T, p.Pro35Ser	p.Pro35Ser (5), p.Pro35Gln (1)
Herencia	Esporádico (sin muestras de los padres)	7 <i>de novo</i> 2 esporádicos (sin muestras parentales)	<i>De novo</i>	6 <i>de novo</i>
Craniosinostosis	Braquicefalia	0/7, 2 ND	Escafocefalia	6/6
Proptosis ocular	Sí	4/8, 1 ND	Sí	6/6
Hipertelorismo	Sí	6/8, 1 ND	Sí	6/6
Anomalías de agudeza visual	No	9 ND	Miopía y astigmatismo	1/6
Paladar ojival	Sí	8/8, 1 ND	Sí	4/4, 2 ND
Anomalías de las orejas	Pabellones auriculares grandes	1/7, 2 ND	Orejas levantadas	1/1, 5 ND
Hipoplasia malar	Si	5/8, 1 ND	Sí	6/6
Micrognatia o retrognatia	Si	5/9	Sí	6/6
Prolapso/insuficiencia valvular mitral	No	4/9	Insuficiencia valvular mitral	3/6
Dilatación aórtica	Dilatación de raíz aórtica (45 mm)	6/9	No (raíz aórtica de 24 mm)	1/6
Tortuosidad arterial	No	0/4, 5 ND	No	1/6 (portador de p.Pro35Gln): carótida interna y vertebrobasilar
Deformidad torácica	<i>Pectus carinatum</i>	8/9	<i>Pectus excavatum</i>	3/3, 3 ND
Aracnodactilia	Sí	8/9	Sí	6/6
Talla alta (para la edad)	Sí	ND	Sí	ND
Dolicostenomelia	Sí	6/9	Sí	6 ND
Osteopenia	Sí	9 ND	No	6 ND
Escoliosis o cifosis	Cifoescoliosis grave	4/8, 1 ND	No	4/5, 1 ND
Laxitud articular	Si	8/9	No	3/3, 3 ND
Contracturas articulares	No	4/8, 1 ND	Sí, camptodactilia	5/5, 1 ND
Deformidad de pies	Sí (bilateral corregida)	9/9	Sí	6 ND
Protrusión acetabular	No	4/5, 4 ND	Báscula pélvica por dismetría de fémur derecho	6 ND
Pies planos	Sí	9/9	No	6 ND
Anomalías cutáneas	Estrías, piel grasa con acné comedónico	3/9	Piel traslúcida	3/5 hernia inguinal, 1 ND
Anomalías venosas	Venas varices en EI	9 ND	No	6 ND
Hipotonía	Sí	2/9	No	1/1, 5 ND
Otras anomalías neuromusculares	No	9 ND	Torpeza psicomotriz	No
Anomalías cerebrales	ND	9 ND	Displasia de cuerpo caloso e hipocampo	6 ND
Ectasia dural	No	9 ND	No	1/1, 5 ND
Déficit cognitivo	No	0/8, 1 ND	Leve	6/6
Problemas de aprendizaje	No	3/8, 1 ND	Sí	6 ND
Trastorno del lenguaje	Si	9 ND	Sí	6 ND
Trastornos del comportamiento	ND	9 ND	TDAH	6 ND
Cáncer	No	9 ND	Hepatoblastoma	6 ND
Otras anomalías	No	ND	Hipertrofia del hemicuerpo derecho	ND

EI: extremidades inferiores; ND: no determinado; TDAH: trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

^a p.Thr180Arg, p.Thr180Lys y p.Thr180Met.

^b p.Pro35Gln y p.Pro35Gln.

Se presenta a 2 pacientes no relacionados y se discute su actitud diagnóstico-terapéutica con especial referencia a la indicación de cirugía aórtica.

El primer caso se diagnosticó a la edad de 12 años de SM por criterios clínicos (puntuación sistémica ≥ 7). Padres no eran consanguíneos, y sus padres y su hermanos no presentaban el mismo fenotipo. A los 45 años se le detectó una dilatación de la raíz aórtica (45 mm) (figura 1) y se planteó el reemplazo quirúrgico profiláctico, dada la sospecha de SM. Se lo derivó a la unidad de cardiopatías familiares para estudio. Se realizó un estudio genético mediante secuenciación masiva (NGS) (35 genes, entre ellos *FBN1*), que identificó la variante p.Thr180Met en el gen *SKI*. En el paciente, además del hábito marfanoide, destacaba un dismorfismo craneofacial característico, sin discapacidad intelectual (tabla 1). Ninguno de sus hermanos era portador de la variante y, aunque no se estudió a los padres, fallecieron a edades avanzadas. Lo más probable es que se tratase de una variante *de novo*. Se diagnosticó SSG y se decidió una actitud expectante. Tras 4 años, no ha sufrido eventos y el diámetro aórtico continúa estable.

La variante p.Thr180Met se ha publicado previamente en 5 casos esporádicos de SSG, clasificada como patogénica⁵. Se han descrito otras 2 variantes en 4 pacientes con SSG que afectan al mismo aminoácido. En total se describe a 9 portadores afectados, de los que 6 presentaron dilatación aórtica entre los 15 a 47 años: se trató con cirugía solo a 1 de ellos a los 47 años, por alcanzar un diámetro de 59 mm. El déficit cognitivo parece ser leve o ausente en estos portadores.

El segundo caso se derivó a genética a los 4 meses de edad por dismorfia craneofacial y ventriculomegalia de diagnóstico prenatal. Se evidenció hernia umbilical e hemihipertrofia corporal y por ecografía se identificó hepatoblastoma. Se descartaron síndromes de Beckwith-Wiedemann y Otopalatodigital molecularmente. A los 4 años se observaban hábito marfanoide, alteraciones esqueléticas y trastorno de aprendizaje, y se sospechó SSG (figura 1). Se realizó estudio genético mediante secuenciación Sanger del gen *SKI*, que identificó la variante p.Pro35Ser. Actualmente, con 11 años, no se ha detectado dilatación aórtica (raíz aórtica de 24 mm).

La variante p.Pro35Ser se ha publicado como patogénica en 5 casos esporádicos de SSG. Se ha descrito otra variante en 1 paciente con SSG (tabla 1) que afecta al mismo aminoácido. En total se ha descrito a 6 portadores afectados de entre 6 y 46 años, y solo el portador de la otra variante (p.Pro35Gln) requirió intervención quirúrgica por dilatación de la raíz aórtica con 16 años (Z -score = 7,01, no especifican el diámetro aórtico)^{2–4}.

El SSG presenta un fenotipo complejo que implica el diagnóstico diferencial con SM y SLD. En estos síndromes, la indicación quirúrgica de la dilatación aórtica está claramente establecida. Sin embargo, en el SSG no existen recomendaciones claras. Hasta la fecha, en el SSG no se han descrito casos de muerte con disección aórtica. Sin presencia de factores de riesgo, se recomienda el seguimiento estrecho de los diámetros aórticos. La cirugía profiláctica se podría indicar según algunas recomendaciones de expertos (en la franja de los 50–55 mm o con una tasa de progresión > 5 mm/año⁶). En ausencia de estudios amplios en esta enfermedad de muy baja prevalencia, será necesario disponer de más casos clínicos descritos.

La implementación clínica de paneles de genes mediante NGS en el estudio de las aortopatías sindrómicas facilita el análisis de

estas enfermedades solapadas que implican eventos cardiovasculares adversos, que van desde menos graves a muy graves o múltiples y requieren medidas clínico-quirúrgicas más agresivas.

CONFLICTO DE INTERESES

L. Monserrat es accionista de la Empresa de Genética Health in Code. Los demás autores manifiestan no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

Especialmente a los pacientes y a sus familias por compartir su información clínica e imágenes para este artículo. A la Dra. Carme Vila Obradors (*Equip d'assistència primària EAP de Sant Quirze del Vallès*) por su compromiso desde la pediatría con las enfermedades raras.

Juan Pablo Trujillo-Quintero^{a*}, Elisabeth Gabau Vila^a, José María Larrañaga Moreira^b, Anna Ruiz Nel·lo^c, Lorenzo Monserrat^d y Roberto Barriales-Villa^{b,e}

^aUnitat de Genètica Clínica, Servei de Medicina Pediàtrica, Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell, Barcelona, España

^bUnidad de Cardiopatías Familiares, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), Servizo Galego de Saúde (SERGAS), Universidade da Coruña, A Coruña, Galicia, España

^cLaboratorio de Genética de la UDIAT-CD, Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell, Barcelona, España

^dDepartamento Clínico, Health in Code, A Coruña, Galicia, España

^eCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: jptrujillo@tauli.cat (J.P. Trujillo-Quintero).

On-line el 4 de diciembre de 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Greally MT, Carey JC, Milewicz DM, et al. Shprintzen-Goldberg syndrome: a clinical analysis. *Am J Med Genet*. 1998;76:202–212.
2. Doyle AJ, Doyle JJ, Bessling SL, et al. Mutations in the TGF- β repressor *SKI* cause Shprintzen-Goldberg syndrome with aortic aneurysm. *Nat Genet*. 2012;44:1249–1254.
3. Carmignac V, Thevenon J, Adès L, et al. In-frame mutations in exon 1 of *SKI* cause dominant Shprintzen-Goldberg syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;91:950–957.
4. Au PY, Racher HE, Graham Jr JM et al. FORGE Canada Consortium. De novo exon 1 missense mutations of *SKI* and Shprintzen-Goldberg syndrome: two new cases and a clinical review. *Am J Med Genet A*. 2014;164A:676–684.
5. Arnaud P, Racine C, Hanna N, et al. A new mutational hotspot in the *SKI* gene in the context of MFS/TAA molecular diagnosis. *Hum Genet*. 2020;139:461–472.
6. Brownstein AJ, Kostiuik V, Ziganshin BA, et al. Genes associated with thoracic aortic aneurysm and dissection: 2018 update and clinical implications. *Aorta (Stamford)*. 2018;6:13–20.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.11.010>
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.