

significativa. El análisis de sensibilidad fue concordante y no se observó sesgo de publicación.

El inesperado hallazgo del estudio ROADMAP<sup>5</sup> sobre el aumento de mortalidad de causa cardiovascular en pacientes sometidos a olmesartán entra en conflicto con ensayos recientes, principalmente con el *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET)<sup>6</sup>, que incluyó a 9.612 diabéticos y en el cual el efecto beneficioso de telmisartán fue similar al de ramipril —que previamente había demostrado sus bondades en reducción del infarto de miocardio y mortalidad—. Se ha razonado que parte de ese exceso de eventos ocurría en pacientes con cardiopatía isquémica previa y en los que además el olmesartán indujo un mínimo efecto hipotensor o una potente reducción de la presión arterial, devolviendo al escenario la controvertida «curva en J» de mortalidad y cardiopatía isquémica<sup>5,6</sup>.

Concluimos que, si bien estudios previos han mostrado suficientemente que el uso de ARA-II en un espectro de diabéticos tipo 2 con diferente grado de afección vascular enlentece la enfermedad renal, el presente metaanálisis no muestra un beneficio, pero tampoco un perjuicio en cuanto a supervivencia total. Futuros estudios serán necesarios para aclarar si los conflictivos resultados del estudio ROADMAP<sup>5</sup> son un motivo de preocupación por tratarse de un efecto específico del olmesartán —algo que no podemos descartar— o un simple hallazgo por azar. Se abre además el interesante interrogante de si la microalbuminuria sigue siendo una buena variable intermedia respecto del devenir cardiovascular.

Luciano Consuegra-Sánchez<sup>a,\*</sup>, Juan Sanchis<sup>b</sup>, Julio Núñez<sup>b</sup>, José Domingo Cascón<sup>a</sup>, Manuel Villegas<sup>a</sup> y Francisco Picó<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario del Rosell, Cartagena, Murcia, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [lconsue@gmail.com](mailto:lconsue@gmail.com) (L. Consuegra-Sánchez).

On-line el 12 de agosto de 2011

## BIBLIOGRAFÍA

1. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870-8.
2. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-60.
4. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med.* 2009;151:11-20.
5. Haller H, Ito S, Izzo Jr JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011;364:907-17.
6. Cordero A, Fácila L, Galve E, Mazón P. Progresos en hipertensión y diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:101-15.

doi: 10.1016/j.recesp.2011.05.024

## Variabilidad fenotípica del síndrome de Marfan en una familia con una nueva mutación en el gen *FBN1*

### *Phenotypic Variability in Marfan Syndrome in a Family With a Novel Nonsense *FBN1* Gene Mutation*

Sra. Editora:

Presentamos una familia con cuatro miembros diagnosticados molecularmente de síndrome de Marfan (MFS), con una expresión muy variable. El caso índice es un varón de 30 años al que se detectó a los 12 una dilatación leve de la raíz aórtica. Fue intervenido de cataratas a los 13 y a los 18 apareció una subluxación de cristalino, y entonces se le diagnosticó MFS. Actualmente presenta ceguera total del ojo derecho, escoliosis, aracnodactilia y luxación rotuliana recidivante. El diámetro de la raíz aórtica actualmente es de 41 mm.

El paciente y su pareja habían acudido a la unidad de genética solicitando consejo genético para futura descendencia. Él refería tener cuatro hermanas sanas y que él era el único afectado de MFS en su familia, sin antecedentes familiares de enfermedad aórtica o muerte súbita a edad joven. Tras explicar el tipo de herencia —autosómica dominante— y barajar opciones reproductivas, se ofreció la posibilidad de diagnóstico prenatal o diagnóstico preimplantacional una vez que se conociera la mutación causante de su enfermedad, y se les informó de que más del 90% de los pacientes con MFS pueden presentar una mutación en el gen *FBN1*. Se discutió con la pareja las limitaciones en la predicción de la gravedad de la enfermedad, dado que el espectro clínico varía desde la afección osteoarticular leve hasta formas graves neonatales con enfermedad cardiovascular mortal. Tras el adecuado consentimiento informado, se procedió a secuenciar el gen *FBN1* a partir de ADN extraído de sangre periférica. En dicho estudio se detectaron cuatro polimorfismos de un solo nucleótido

(SNP) incluidos en la SNP database (en Entrez databases): rs1018148 (IVS2-102T>C), rs59966849 (IVS28+47-/CATAA), rs2303502 (IVS48+54T>A) y rs363832 (IVS56+17G>C). Además, se detectaron dos variantes intrónicas no descritas en las bases de datos de polimorfismos y, por lo tanto, de significado incierto (IVS25+49delTAAAGA y IVS40-35C>T). En las secuencias codificantes se identificó una mutación puntual en heterocigosis en el exón 54: E2194X (c.6580G>T) (fig. 1). Se trata de una mutación de terminación de codón prematura (como el 33% de las mutaciones de este gen) no descrita hasta el momento, presumible causa de la enfermedad del paciente por el truncamiento y la pérdida del 24% de la fibrilina 1, que afecta a 11 dominios *EGF-like* (*epidermal growth factor like*). Sería una mutación *nonsense* potencialmente patogénica según los criterios revisados de Gante. La mutación está localizada en el exón 54, en la región 3', donde se ha descrito el 37% de las mutaciones de *FBN1*.

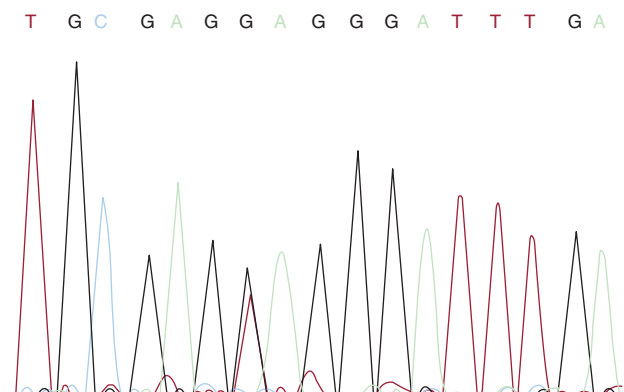


Figura 1. Mutación c.6580G>T.

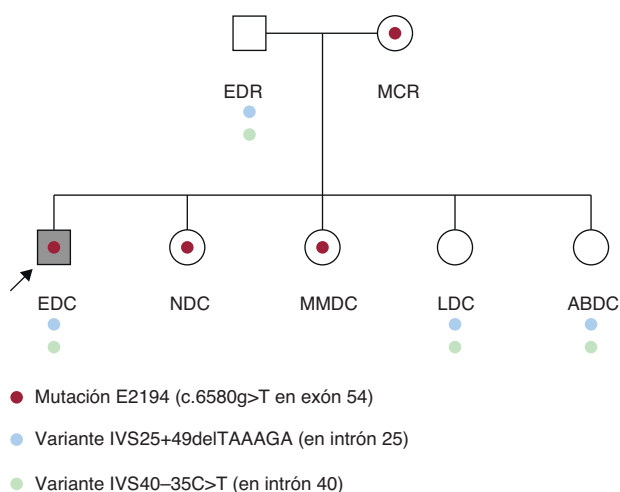


Figura 2. Árbol familiar.

Inicialmente se estudió la presencia de la mutación y de las dos variantes inciertas en los padres, y se detectó inesperadamente en su madre, aparentemente sana, la misma mutación. En el padre, de 53 años y 169 cm de estatura, con exploración física, electrocardiograma y ecocardiograma normal, se detectaron las dos variantes de significado incierto. La exploración de la madre, de 50 años y 160 cm de estatura, reveló una cifoescoliosis pronunciada, hipotonía abdominal y una ectasia del saco dural por resonancia magnética (RM). El examen oftalmológico y el ecocardiograma transtorácico resultaron normales. Posteriormente se realizó estudio molecular y exploración física a las cuatro hermanas. Se detectó en dos de ellas (NDC y MMDC) la misma mutación patogénica y en las otras dos (LDC y ABDC), sólo las dos variantes de significado incierto (fig. 2). En la exploración de NDC, de 23 años y 172 cm, se detectó *pectus carinatum*, aracnodactilia, signos positivos del pulgar y de la muñeca e hiperlaxitud marcada. La RM mostró una escoliosis leve y a nivel lumbosacro una ectasia del saco dural. El examen oftalmológico y el ecocardiograma fueron normales. Sus otras tres hermanas sanas rechazaron la exploración, aunque MMDC, portadora de la mutación, tiene escoliosis.

El análisis molecular nos permitió identificar de forma inesperada a tres familiares sanos que habían estado infradiagnosticados durante años.

Los hallazgos en esta familia nos permiten sacar varias conclusiones: a) el estudio genético debe comenzarse con el paciente más afectado y, en caso de detectarse mutación causal, proseguir con familiares; b) teniendo en cuenta la morbimortalidad de los pacientes con MFS, resulta importante su diagnóstico precoz para un adecuado manejo médico y quirúrgico<sup>1</sup>, para lo cual resultan efectivos los consensos internacionales de criterios diagnósticos revisados recientemente<sup>2</sup>, y en casos de expresión mínima, el diagnóstico genético puede no alterar demasiado el manejo clínico, pero sí permite opciones reproductivas y ayuda en la evaluación del resto de los familiares<sup>3</sup>; c) el estudio molecular

en familiares, *a priori* con riesgo del 50% de estar afectados, permite identificar a aquellos con predisposición a padecer la enfermedad y conlleva además un ahorro en revisiones periódicas en caso de que no tengan la mutación; d) la RM permite la identificación de ectasia dural, presente en el 90% de los pacientes MFS, con alta especificidad diagnóstica, como se ha apuntado en la revisión de los criterios Gante<sup>2</sup>; e) se debe tener especial cuidado en la transmisión de la información, pues en algunos casos la situación es similar a la de los análisis predictivos; f) respecto a la variabilidad en la expresión, Van Dijk et al<sup>4</sup> señalan que mutaciones adicionales en trans en *FBN1* podrían tener un papel modificador que explique la variabilidad intrafamiliar; nuestros hallazgos podrían reafirmar esta hipótesis, ya que se han detectado dos variantes que cuando acompañan a la mutación el fenotipo es más severo y pueden tener un papel modificador del fenotipo; g) como han apuntado Comeglio et al<sup>5</sup>, es primordial para la comunidad científica identificar el mayor número de mutaciones para tener más claros los efectos causales o modificadores de mutaciones similares, lo que ayudaría al consejo genético, definir el probable pronóstico y controlar decisiones en el manejo de los pacientes, y h) en caso de no disponer de estudios genéticos, es obligada la valoración clínica de los familiares tras un diagnóstico de cardiopatía hereditaria en un probando.

Aránzazu Díaz de Bustamante<sup>a,\*</sup>, Eva Ruiz-Casares<sup>b</sup>,  
 M. Teresa Darnaude<sup>a</sup>, Teresa Peruchó<sup>b</sup>  
 y Gabriel Martínez-Quesada<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Genética, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España

<sup>b</sup>Laboratorio de Genética, Genyca Innova, Majadahonda, Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

Correos electrónicos: arandiazbus@yahoo.es,  
 adiazb.html@salud.madrid.org (A. Díaz de Bustamante).

On-line el 12 de agosto de 2011

## BIBLIOGRAFÍA

- Dean JCS. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:724-33.
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476-85.
- Lebrero A, Martins E, Almeida J, Pimenta S, Bernardes JM, Machado JC, et al. Utilidad del diagnóstico molecular en una familia con síndrome de Marfan y fenotipo vascular atípico. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:151-4.
- Van Dijk FS, Hamel BC, Hilhorst-Hofstee Y, Mulder BJM, Timmermans J, Pals G, et al. Compound heterozygous Marfan syndrome. *Eur J Med Genet.* 2009;52:1-5.
- Comeglio P, Johnson P, Arno G, Brice G, Evans A, Aragon-Martin J, et al. The importance of mutation detection in Marfan-related disorders: Report of 193 *FBN1* mutations. *Hum Mutat.* 2007;28:928.

doi: 10.1016/j.recesp.2011.05.027