

Diagnóstico clínico de sospecha para una nueva mutación en el gen *COL5A1* contenido en el panel del síndrome de Marfan-Like

L. Burgueño Torres, M.R. Mourelle Martínez, J.M. de Nova García, M. Diéguez Pérez
Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas. Facultad de Odontología.
Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Resumen

Introducción: El síndrome de Marfan-Like es una patología congénita que no cumple todos los criterios del síndrome de Marfan. La descripción de su fenotipo nos permite realizar un diagnóstico de sospecha.

Caso clínico: Los autores describen las manifestaciones clínicas observadas en una niña que presenta un cambio en el gen *COL5A1* no descrito en el momento actual. Estas alteraciones son hipotonía muscular e hiperlaxitud articular generalizada, déficit de atención, escoliosis, pies planos valgus, facies alargada y miopática, inclinación antimongoloide de las comisuras parpebrales, pabellones auriculares despegados, leve exoftalmos y ptosis bilateral, astigmatismo, fisura palatina, micrognatia, paladar ojival, apiñamiento dental, erupción precoz y secuencia alterada en ambas denticiones.

Conclusión: La sospecha diagnóstica de estas anomalías se basa en los hallazgos clínicos, de ahí la importancia del conocimiento de los mismos para implementar cuanto antes un tratamiento efectivo en la esfera estomatológica.

Palabras clave

Síndrome de Marfan-Like, síndrome de Marfan, craneofacial.

Abstract

Title: Clinical diagnosis of suspicion of a Marfan-Like Syndrome with a possible new mutation on the gen *COL5A1*

Background: Marfan-Like syndrome is a congenital pathology that does not meet all Marfan syndrome criteria. Describing its phenotype allows us to make a diagnosis of suspicion.

Case description. Authors expose the clinical manifestations observed in a girl with a mutation in the *COL5A1* gene not described at the present time. These alterations are muscular hypotonia and articular hypermobility, attention deficit, scoliosis, flat feet valgus, elongated and myopathic facies, antimongoloid slant, detached atrial pavilions, mild exophthalmos and bilateral ptosis, astigmatism, cleft palate, micrognathia, compressed palate, dental crowding, early emergence and altered sequence of eruption in both dentitions.

Conclusions. Clinical diagnosis of suspicion is based on the clinical findings, hence the importance of the knowledge of them to implement precociously an effective treatment in the stomatological area.

Keywords

Marfan-Like syndrome, Marfan syndrome, craniofacial.

Introducción

El síndrome de Marfan es una enfermedad autosómica dominante del tejido conectivo que afecta principalmente al sistema musculoesquelético, cardiovascular, ocular y pulmonar. Los síntomas que presentan estos pacientes son muy diferentes y pueden manifestarse ya desde el nacimiento así como a lo largo del crecimiento. Su diagnóstico temprano es esencial para la prevención de las futuras complicaciones y requiere de un tratamiento multidisciplinar¹.

Fecha de recepción: 4-02-19. Fecha de aceptación: 25-03-19.

Correspondencia: L. Burgueño Torres. Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas. Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid. Plaza Ramón y Cajal, 3 (Ciudad Universitaria). 28040 Madrid. Correo electrónico: lbtorres@ucm.es

El síndrome de Marfan-Like es una afección congénita que presenta manifestaciones clínicas similares a las del síndrome de Marfan, pero no cumple con todos sus criterios. Actualmente la genética molecular es esencial para un diagnóstico preciso⁽²⁾. El síndrome de Ehlers-Danlos es un trastorno del tejido conectivo caracterizado por diversos grados de hiperelasticidad, hipermovilidad y trastornos temporomandibulares. Las mutaciones en los genes COL5A1 y COL5A2, responsables de la síntesis del colágeno tipo V, están presentes en el 50% de los casos^{3,4}. Por otra parte, el síndrome de Shprintzen-Goldberg es un raro trastorno sistémico del tejido conectivo caracterizado por la presencia de manifestaciones marfanoides. Un hallazgo distintivo en pacientes con síndrome de Shprintzen-Goldberg es la presencia de discapacidad intelectual, aunque no todos los pacientes presentan este hallazgo. Recientemente, se demostró que este síndrome se debe a mutaciones en el gen SKI, que codifica la oncoproteína SKI, un represor de la actividad del TGFβ⁵.

Todos estos síndromes mencionados muestran una superposición significativa con las características observadas en el síndrome de Marfan. Describimos el caso de una niña que presenta una nueva mutación en el gen COL5A1 contenido en el panel del síndrome de Marfan y que no se describe actualmente en la literatura científica revisada.

Caso clínico

Niña de 7 años de 120 cm de altura. Presenta hábito marfoide, tez muy delgada, escaso desarrollo muscular, escoliosis, dedos largos y delgados y pies planos. Su piel es delgada y laxa y a nivel craneofacial presenta prominencia de la sutura metópica muy desarrollada, proptosis ocular, aspecto gris esclerótico, raíz nasal ancha y un tercio medio hipoplásico con paladar comprimido.

Antecedentes médicos

A partir de la semana 20 de embarazo se observaron polimorfismos en el feto. Al nacer se observó hipotonía. A los 4 años de edad, se le diagnosticó escoliosis, hipermovilidad articular generalizada (figura 1) y pie plano. A los 6 años, le diagnosticaron un déficit de atención de grado leve a moderado, que no requería tratamiento con medicamentos. En ese momento, se sospechaba que la paciente podía presentar un síndrome de Marfan sin afección cardiovascular, por lo que se solicitó un estudio genético y se determinó la secuencia completa de los genes incluidos en el panel de síndrome de Marfan. Estos genes son: ACTA2, CBS, COL31, COL5A1, FBN2, FBN1, MYH11, SLC2A10, SIMAD3, TGFBR1 y TGFBR2. Como consecuencia de este análisis, se detectó un cambio en el gen COL5A1 en la heterocigosis, que consiste en una transversión de una C por una G (c.1436C>G), que a nivel de la proteína da como resultado el cambio de la prolina de la posición 488 por una arginina (p.Pro488Arg). Este cambio no ha sido descrito previamente en las bases científicas consultadas.

Historia dental

Las manifestaciones relevantes al nacer fueron la presencia de un paladar hendido con afectación del paladar blando y una marcada retrognatia. Es por eso que a los 18 meses de edad se realizó una palatoplastia bajo anestesia general.

A los 2 años se diagnosticaron caries de biberón y se inició un tratamiento restaurador para casi toda la dentición temporal, excepto para el sector anteroinferior. Dicho tratamiento incluyó restauraciones estéticas en caninos e incisivos laterales superiores así como segundos molares inferiores. El resto de molares fueron restaurados con tratamientos pulpares y coronas preformadas. La erupción en la dentición temporal tuvo lugar a los 6 meses de edad y se alteró su secuencia, siendo el incisivo lateral inferior derecho el primer diente en emerger. Debido al alto riesgo de caries, se programaron revisiones periódicas y aplicaciones de fluoruro tópico teniendo en cuenta en cada momento la edad de la paciente. En la mucosa oral se observó la presencia de una lengua geográfica. A nivel craneofacial, presentó una fisonomía triangular con facies alargada, pabellones auriculares separados, exoftalmía leve y ptosis bilateral, astigmatismo, micrognatia y paladar ojival.

A los cuatro años, la dentición permanente comenzó su erupción con la aparición del primer molar superior izquierdo. La secuencia de erupción se alteró en comparación con lo que se describe en la literatura. A continuación erupcionaron primer molar superior derecho, incisivo central superior derecho, primer molar inferior izquierdo y primer molar inferior derecho, estando presentes a los 5 años de edad.

A la edad de 6 años, recibió tratamiento restaurador en los caninos temporales inferiores. A esta edad y debido a la negativa de otros profesionales a iniciar el tratamiento de ortodoncia, se inició un tratamiento de rehabilitación temprana con aparatos funcionales removibles en nuestro servicio. Se utilizaron placas con pistas indirectas y tornillo de expansión, con el obje-



Figura 1. Hiperlaxitud ligamentaria en el momento actual

tivo de favorecer el desarrollo de maxilares en los tres ejes del espacio y el avance mandibular mediante el uso de pistas directas (figuras 2 y 3). De esta manera, se pretendía permitir la función mandibular en relación con los movimientos laterales, que estaban limitados en la paciente. Además, se buscó una dimensión vertical mandibular mínima en el nivel anterior para favorecer un avance mandibular y la estimulación del tono muscular (figura 4). También se estableció la rehabilitación miofuncional.

A la edad de 7 años se encuentra en dentición mixta 1.ª fase con maxilares hipoplásicos, observando un paladar comprimido y una retrognatia mandibular con apinamiento en ambas arcadas.



Figura 2. Retrusión mandibular sin pistas

Discusión

La asociación del gen COL5A1 con el síndrome de Ehler-Danlos podría justificar una gran parte de sus manifestaciones, aunque en este síndrome no se describe el paladar hendido, por lo que habría que considerar la posibilidad de que el síndrome a diagnosticar sea Shprintzen -Goldberg causada por mutaciones en el gen SKI.

Teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas descritas en la paciente en el área craneofacial, así como su conocimiento, el odontólogo infantil podría hacer un diagnóstico de sospecha de una mutación genética del síndrome de Marfan-Like y considerar un tratamiento temprano del mismo promoviendo la salud bucal de estos pacientes. ■



Figura 3. Pistas indirectas colocadas en la paciente



Figura 4. Posición mandibular tras la colocación de la aparatología

Bibliografía

1. Loeys B, De Backer J, Acker P et al. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat* (2004) 24:140-6.
2. Backer J, Loeys B, De Paepe A (2009) Marfan and Marfan-like síndromes. *Artery Research* 3: 9-16.
3. Shirley ED, De Maio, M, Bodurtha J (2012) Ehlers-Danlos Syndrome in Orthopaedics. Etiology, Diagnosis, and Treatment Implications. *Sports Health* 4(5): 394-403.
4. Hagberg C, Berglund B, Korpe L, et al (2004) Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) focusing on oral symptoms: a questionnaire study. *Orthod Craniofac Res* 7(3):178-85.
5. Schepers D, Doyle AJ, Oswald G, et al (2015) The SMAD-binding domain of SKI: a hotspot for de novo mutations causing Shprintzen-Goldberg syndrome. *Am Hum Genet* 23(2): 224-228.