

Síndrome de Loey-Dietz, una mutación en el gen *TGFBR2*, primer reporte en el suroccidente colombiano

Loeys Dietz syndrome, a mutation in *TGFBR2* gene, first report in the colombian suroccident

María A. Acosta-Aragón PhD¹,
Marco F. Sierra-Zúñiga MD²

Resumen: el síndrome de Loey-Dietz es una rara enfermedad genética, autosómica dominante, con hábito marfanoide, que pertenece a un subconjunto de enfermedades del tejido conectivo con afectación esquelética, ocular y cardiovascular, principalmente. El desarrollo de aneurismas es característico en esta patología. El síndrome de Loey-Dietz es causado por mutaciones en los genes *TGFBR1*, *TGFBR2*, *TGFB2*, *TGFB3* Y *SMAD3*. En este manuscrito se describe el caso clínico de un paciente masculino, de 22 meses de vida, con una dilatación importante de la raíz aórtica y arco aórtico elongado cuya prueba molecular confirma el diagnóstico de síndrome de Loey-Dietz, asociado a una mutación en el gen *TGFBR2*. Este corresponde al primer caso reportado en el suroccidente colombiano.

Palabras clave: síndrome de Loey-Dietz, receptor del factor de crecimiento transformador beta tipo 2, mutación, manejo de caso.

Acosta-Aragón MA, Sierra-Zúñiga MF. Síndrome de Loey-Dietz, una mutación en el gen *TGFBR2*, primer reporte en el suroccidente colombiano. *Medicina & Laboratorio* 2017; 23: 187-194.

El síndrome de Loey-Dietz fue conocido como el síndrome de Furlong, desde 1987 [1] hasta 2005, momento en el que se establecen claramente sus características clínicas y moleculares por dos genetistas pediatras, Bart Loey y Harry Dietz, de la universidad John Hopkins de Estados Unidos [2]. El síndrome de Loey-Dietz es una

rara enfermedad genética, autosómica dominante [3], pero que se puede encontrar como una mutación *de novo* hasta en el 75% de los casos [4]. Esta es una patología con hábito marfanoide, la cual pertenece a un subconjunto de enfermedades del tejido conectivo, con afectación esquelética, ocular y cardiovascular, principalmente [3,5].

¹ Médica y Cirujana, MSc en Biología, área Genética Clínica, PhD en Genética de Poblaciones Humanas y Genética Forense. Profesora titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia. Correo electrónico: morin1924@gmail.com

² Médico y cirujano, residente en Pediatría, Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses
Medicina & Laboratorio 2017; 23: 187-194

Módulo 21 (Casos clínicos), número 19. Editora Médica Colombiana S.A. 2017®
Recibido el 02 de abril de 2017; aceptado el 29 de abril de 2017

3. Jamsheer A, Henggeler C, Wierzbza J, Loeys B, De Paepe A, Stheneur C, et al. A new sporadic case of early-onset Loeys-Dietz syndrome due to the recurrent mutation p.R528C in the TGFBR2 gene substantiates interindividual clinical variability. *J Appl Genet* 2009; 50: 405-410.
4. Instituto Valenciano de Microbiología. Pruebas genéticas - Loeys Dietz, Síndrome de... (Loeys Dietz, Syndrome) - Genes TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2 y TGFB3. 2009. Disponible: <http://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/5155-pruebas-geneticas-loeys-dietz-sindrome-de-loeys-dietz-sindrome-genes-i-tgfb1-tgfb2-smad3-tgfb2-i-y-i-tgfb3-i>. Consultado: feb 2017.
5. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006; 355: 788-798.
6. Fortuny E, Cañadas V, Vilacosta I. Aneurisma aórtico en síndromes hereditarios. Diagnóstico diferencial con el síndrome de Marfan. *CardiCore* 2011; 46: 105-108.
7. Loeys BL, Dietz HC. Loeys-Dietz Syndrome. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., eds. *GeneReviews*. Seattle, Estados Unidos: University of Washington; 1993-2017.
8. de León Ojeda NE, García García A. Síndrome Loeys Dietz. Presentación de una familia. *Rev Cubana Genet Comunit* 2008; 2: 61-64.
9. MacCarrick G, Black JH, 3rd, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 2014; 16: 576-587.
10. Zimmermann MT, Urrutia RA, Blackburn PR, Cousin MA, Boczek NJ, Klee EW, et al. Novel Pathogenic Variant in TGFBR2 Confirmed by Molecular Modeling Is a Rare Cause of Loeys-Dietz Syndrome. *Case Rep Genet* 2017; 2017: 7263780.
11. Online Mendelian Inheritance in Man®. Loeys-Dietz Syndrome 5; LDS5. 2017. Johns Hopkins University. Disponible: <https://www.omim.org/entry/615582?search=TGFBR2&highlight=tgfb3>. Consultado: feb 2017.
12. Rienhoff HY, Jr., Yeo CY, Morissette R, Khrebtukova I, Melnick J, Luo S, et al. A mutation in TGFB3 associated with a syndrome of low muscle mass, growth retardation, distal arthrogryposis and clinical features overlapping with Marfan and Loeys-Dietz syndrome. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 2040-2046.
13. Online Mendelian Inheritance in Man®. Transforming Growth Factor-Beta Receptor, Type II; TGFBR2. 2017. Johns Hopkins University. Disponible: <https://www.omim.org/entry/190182#geneStructure>. Consultado: feb 2017.
14. Online Mendelian Inheritance in Man®. Transforming Growth Factor-Beta Receptor, Type I; TGFBR1. 2017. Johns Hopkins University. Disponible: <https://www.omim.org/entry/190181>. Consultado: feb 2017.
15. Online Mendelian Inheritance in Man®. Loeys-Dietz Syndrome 3; LDS3. 2017. Johns Hopkins University. Disponible: <https://www.omim.org/entry/613795>. Consultado: feb 2017.
16. Online Mendelian Inheritance in Man®. Transforming Growth Factor, Beta-2; TGFB2. 2017. Johns Hopkins University. Disponible: <https://www.omim.org/entry/190220>. Consultado: feb 2017.
17. Hart PJ, Deep S, Taylor AB, Shu Z, Hinck CS, Hinck AP. Crystal structure of the human TbetaR2 ectodomain-TGF-beta3 complex. *Nat Struct Biol* 2002; 9: 203-208.
18. Lin HY, Wang XF, Ng-Eaton E, Weinberg RA, Lodish HF. Expression cloning of the TGF-beta type II receptor, a functional transmembrane serine/threonine kinase. *Cell* 1992; 68: 775-785.
19. Boileau C, Jondeau G, Babron MC, Coulon M, Alexandre JA, Sakai L, et al. Autosomal dominant Marfan-like connective-tissue disorder with aortic dilation and skeletal anomalies not linked to the fibrillin genes. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 46-54.
20. Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 855-860.
21. Pannu H, Fadulu VT, Chang J, Lafont A, Hasham SN, Sparks E, et al. Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation* 2005; 112: 513-520.
22. Disabella E, Grasso M, Marziliano N, Ansaldi S, Lucchelli C, Porcu E, et al. Two novel and one known mutation of the TGFBR2 gene in Marfan syndrome not associated with FBN1 gene defects. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 34-38.
23. Law C, Bunyan D, Castle B, Day L, Simpson I, Westwood G, et al. Clinical features in a family with an R460H mutation in transforming growth factor beta receptor 2 gene. *J Med Genet* 2006; 43: 908-916.
24. Kirmani S, Tebben PJ, Lteif AN, Gordon D, Clarke BL, Hefferan TE, et al. Germline TGF-beta receptor mutations and skeletal fragility: a report on two patients with Loeys-Dietz syndrome. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1016-1019.

Abstract: Loeys-Dietz syndrome is a rare, autosomal dominant genetic disease, with marfanoid habit, which belongs to a subset of diseases of the connective tissue with mainly skeletal, ocular, and cardiovascular involvement. Aneurysms development is characteristic in this pathology. Loeys-Dietz syndrome is caused by mutations in TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, TGFB3 and SMAD3 genes. In this manuscript is presented the clinical case of a 22-month-old male patient with significant dilatation of the aortic root and elongated aortic arch is described. The molecular test confirms the diagnosis of Loeys-Dietz syndrome associated with a mutation in the TGFBR2 gene. This corresponds to the first case reported in the southwestern Colombian.

Keywords: Loeys-Dietz syndrome, transforming growth factor-beta type II receptor, mutation, case management.