



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Trastornos relacionados con el gen *IRF6*: a propósito de un caso de síndrome de *pterygium* poplíteo[☆]



N. Capdevila^{a,*}, E. Gabau^a, M.R. Escoda^b, M. Guitart^c, N. Baena^c, C. Martín^{a,b,c,d,e}, J. Lleberia^e y F. Mellado^e

^a Servicio de Medicina Pediátrica, Unidad de Genética Clínica, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, Sabadell, Barcelona, España

^b Servicio de Patología, UDIAT Centro Diagnóstico, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, Sabadell, Barcelona, España

^c Servicio de Laboratorio, UDIAT Centro Diagnóstico, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, Sabadell, Barcelona, España

^d Servicio de Diagnóstico por la Imagen, UDIAT Centro Diagnóstico, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, Sabadell, Barcelona, España

^e Servicio de Obstetricia y Ginecología, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, Sabadell, Barcelona, España

Recibido el 11 de febrero de 2019; aceptado el 17 de junio de 2019

Disponible en Internet el 1 de agosto de 2019

PALABRAS CLAVE

Van der Woude;
Pterygium poplíteo;
IRF6;
Penetrancia;
Variabilidad

Resumen Los trastornos relacionados con mutaciones del gen *IRF6*, comprenden desde una afectación casi asintomática con la única presencia de hoyuelos labiales que son la manifestación más sutil del síndrome de van der Woude, hasta manifestaciones congénitas graves que incluyen anomalías faciales, musculoesqueléticas y genitourinarias que corresponden al síndrome de *pterygium* poplíteo.

Pese a que existe cierta relación fenotipo-genotipo entre las mutaciones del gen *IRF6*, estas tienen una penetrancia incompleta y una expresión variable, inter e intrafamiliar.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Van der Woude;
Popliteal pterygium;
IRF6;
Penetrance;
Variability

Disorders related to the *IRF6* gene: A case of popliteal pterygium syndrome

Abstract The disorders related to *IRF6* encompass a spectrum from an almost asymptomatic affection, with the only presence of isolated lip pits, which are a mild presentation of van der Woude syndrome, to the presence in the other extreme, of congenital manifestations that include facial anomalies, musculoskeletal and genitourinary malformations, corresponding to popliteal pterygium syndrome.

[☆] Comunicación escrita en el European Human Genetics Conference 2016, Barcelona. Título del póster presentado: «The process of genetic counselling and the genotype-phenotype correlation in a popliteal pterygium syndrome: a case report».

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ncapdevila@tauli.cat (N. Capdevila).

Although there is a certain phenotype-genotype relationship between mutations of the *IRF6* gene, such mutations have incomplete penetrance and variable inter- and intra-familial expression.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de van der Woude (SVW) (OMIM #119300) con una frecuencia entre uno y 9 por cada 100.000, se puede presentar en su forma más leve como fositas labiales y en su forma más grave como paladar hendido con o sin labio leporino, mientras que el síndrome de *pterigium* poplíteo (SPP) (OMIM # 119500) con una incidencia de uno cada 300.000, presenta manifestaciones congénitas mucho más graves a nivel facial, musculoesqueléticas y genitourinarias (tabla 1).

El SVW presenta en la mayoría de los casos fosas labiales aisladas, aunque puede presentar alteraciones del paladar, úvula bifida, anquiloglosia, anomalías en las extremidades (pliegues de la piel y/o sindáctila) y pérdida de audición neurosensorial.

El SPP se caracteriza por la presencia de unas membranas de piel que se extienden desde la tuberosidad isquiática a los talones con contracturas que perjudican la movilidad, denominadas *pterigium* poplíteo y piel recubriendo en disposición piramidal las uñas generalmente del hallux, esta última característica es patognomónica del síndrome. Otras manifestaciones asociadas incluyen fosas labiales, paladar hendido con o sin labio leporino, anquilobléfaron (sinéquias filiformes conectando los párpados superiores e inferiores) o signatia (cuando las sinéquias se presentan conectando el

maxilar superior y el inferior), criptorquidia y escroto bífido en varones e hipoplasia de labios mayores en mujeres.

Ambos síndromes no alteran la capacidad cognitiva.

El SPP es provocado por mutaciones del gen *IRF6*. El SVW en el 70% de los casos se debe a mutaciones del gen *IRF6*, en un pequeño porcentaje a microdeleciones del mismo *IRF6* y el resto a mutaciones en otros genes, como *GRHL3* o de etiología desconocida⁴. Las mutaciones del gen *IRF6* tienen penetrancia incompleta y expresión variable para ambos síndromes.

El gen *IRF6* está situado en la región cromosómica 1q32, y está compuesto por 9 exones y 8 intrones. Codifica por la proteína *IRF6* que pertenece a la familia de los interferones (reguladores de los factores transcripción) y, aunque su función es actualmente poco conocida, se ha asociado al desarrollo de la epidermis y a la regulación del desarrollo craneofacial (fig. 1).

Caso clínico

Presentamos el caso de una gestante, la ecografía fetal realizada en el primer trimestre detecta inicialmente una baja movilidad de las extremidades inferiores, y en ecografías subsiguientes se detecta la presencia de labio leporino bilateral. Se realizan los siguientes estudios complementarios:

- Estudio de aneuploidías 13, 18 y 21, mediante la técnica *quantitative fluorescence polymerase chain reaction* (qf-PCR) *kit Devyser Compact v3*, con resultado compatible con la normalidad.
- Estudio de microdeleciones y microduplicaciones mediante *array* de hibridación genómica comparada (Array-CGH) *qChip Pre v1.1*, 60.000 *oligonucleótidos Q-genomics*, con resultado compatible con la normalidad.
- Estudio de malformaciones fetales mediante resonancia magnética nuclear (RMN), en el que se visualiza labio leporino bilateral con afectación del paladar óseo. El resto de estructuras están dentro de la normalidad.

En los estudios posteriores no se detectan otras alteraciones morfológicas fetales, ni la causa de la baja movilidad de las piernas. Frente al cuadro polimalformativo y por el potencial riesgo que conlleva de trastornos del neurodesarrollo, la pareja decide finalizar el embarazo.

El estudio anatomopatológico corresponde a un feto de sexo masculino de 21 semanas con labio leporino bilateral (completo en la izquierda y parcial en la derecha) y paladar hendido (fig. 2A), hipertrofia gingival (fig. 2B), ausencia de saco escrotal y *pterigium* poplíteo bilateral con flexión

Tabla 1 Variabilidad fenotípica del gen *IRF6*

Síndrome de van der Woude	Síndrome de <i>pterigium</i> poplíteo
Fosas labiales (generalmente bilaterales)	Fosas labiales (generalmente bilaterales)
Labio leporino	Labio leporino
Paladar hendido	Paladar hendido
Fisura palatina submucosa	Fisura palatina submucosa
	<i>Pterigium</i> poplíteo
	Sindactilias en dedos de manos y pies
	Piel piramidal generalmente en <i>hallux</i>
	Anquilobléfaron
	Signatia

Listado de las diferentes manifestaciones en alteraciones del gen *IRF6* agrupadas bajo el síndrome de van der Woude o del síndrome de *pterigium* poplíteo.

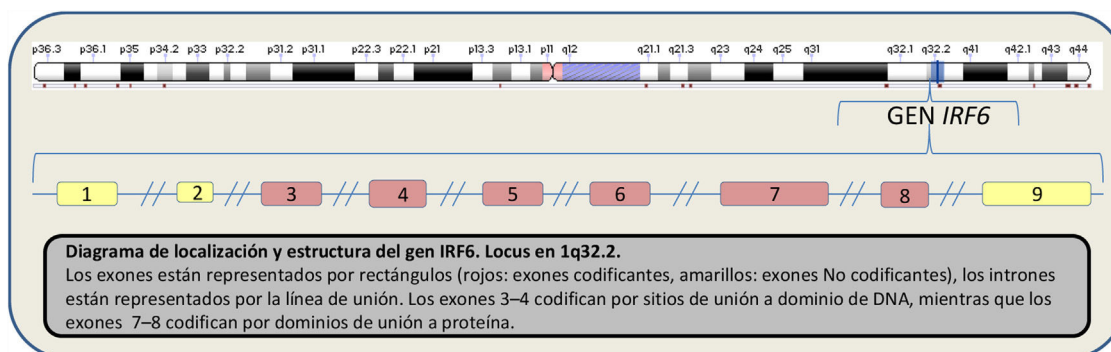


Figura 1 Diagrama del gen *IRF6*.

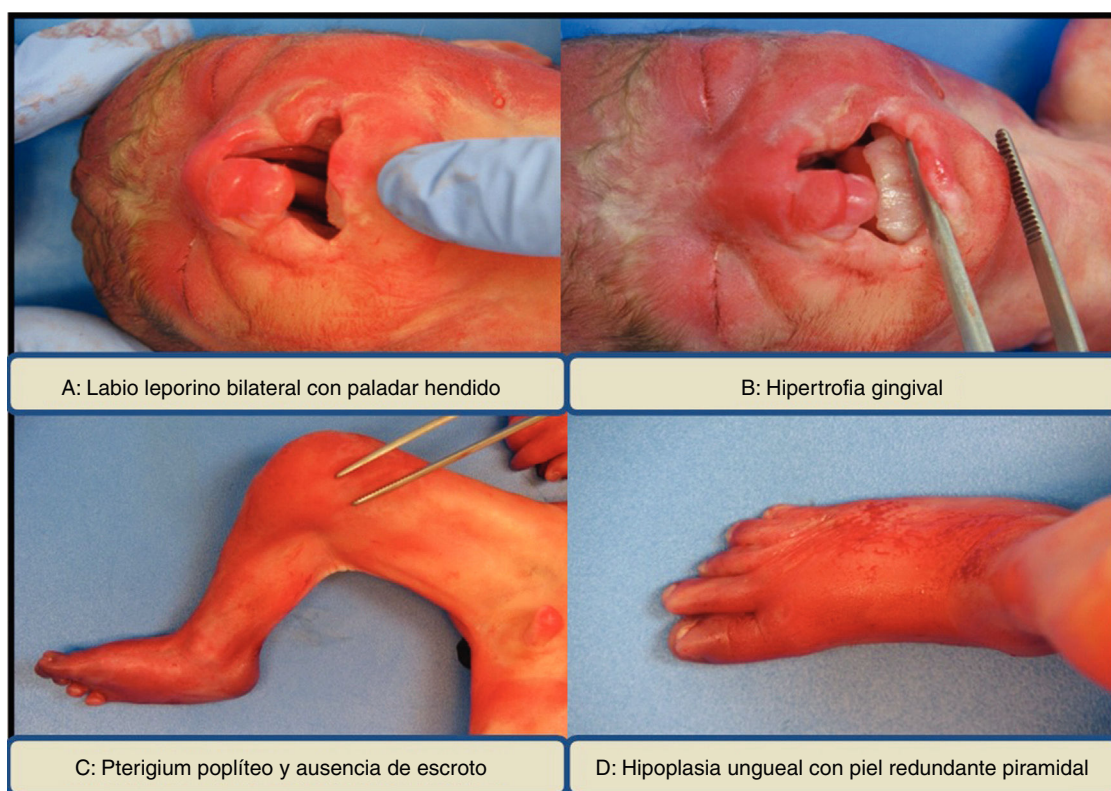


Figura 2 Autopsia fetal.

de las extremidades inferiores (fig. 2C), pie varo derecho, hipoplasia de las uñas en el primer y segundo dedo del pie y en el segundo dedo de la mano derecha con redundancia de la piel ungual en forma de pirámide (fig. 2D).

A partir de la autopsia fetal se determina la sospecha diagnóstica de SPP por la presencia de piel ungual en forma de pirámide y la presentación de contracturas en las extremidades inferiores, promoviendo la realización del análisis de secuenciación de la región codificante de los exones 3 al 9 del gen *IRF6* utilizando la nomenclatura del Human Genome Variation Society mediante kit específico AmpFISTR® Profiler Plus® kit d'Applied Biosystems.

El estudio de secuenciación detecta una mutación en heterocigosis c.250C>T (p.Arg84Cys) en el exón 4. Esta mutación por cambio de sentido (*missense*) da lugar a un

cambio de una arginina por una cisteína en la posición 84, provocando un cambio de un único aminoácido y generando una proteína anómala. La mutación p.Arg84C ya ha sido reportada como patogénica previamente en la literatura científica¹⁻³. La ausencia de la mutación en los progenitores determina que la variante es *de novo*.

En todo el proceso de estudio se han seguido los protocolos de actuación del hospital y se ha preservado la privacidad de la pareja.

Discusión

Actualmente conocemos que diferentes mutaciones del gen *IRF6* pueden provocar de forma autosómica dominante que los individuos permanezcan casi asintomáticos o que

presenten manifestaciones clínicas de SVW o SPP. Observándose cierta correlación entre la tipología y la localización de la mutación a lo largo del gen, y el tipo de manifestaciones que presentará el individuo. En el SPP generalmente es causado por mutaciones *missense* localizadas en el dominio de unión al ADN de los exones 3 y 4, mientras que las mutaciones causantes del SVW son generalmente mutaciones de *missense* localizadas en los exones 3 y 4 no asociadas sitios de unión del ADN y en los exones 7 y 9. Sin embargo, esta asociación genotipo-fenotipo no es absoluta, ya que actualmente se han identificado unos pocos pacientes con mutaciones de cambio de sentido que estando localizadas en el dominio de unión del ADN y en el exón 4, y presentan manifestaciones del SVW¹.

En nuestro caso, la mutación p.Arg84Cys es una mutación localizada en el exón 4 en el dominio de unión a ADN en una región altamente conservada del gen que provoca que su penetrancia sea casi completa aunque su expresión pueda ser variable, como se demuestra en el estudio de Renata et al. del año 2009. En este estudio de las familias con mutación p.Arg84Cys, 3 individuos presentaron SVW y 18 individuos SPP, incluso encontrando casos de SVW y SPP dentro de la misma familia¹.

Conclusión

No es posible determinar una correlación entre las diferentes mutaciones de *IRF6* y la presencia y gravedad de las manifestaciones, pero los datos más consistentes atribuyen que las mutaciones que provocan una pérdida total o parcial de la función del gen se manifiestan como SVW, y las mutaciones de efecto dominante negativo se les atribuye el SPP. El espectro fenotípico del SVW hasta el SPP, incluyendo

la superposición que existe en algunas de estas manifestaciones, sugiere las posibles contribuciones de eventos estocásticos y modificadores genéticos del gen *IRF6*⁴. Así, no podemos predecir con exactitud las manifestaciones que provocará una mutación del gen *IRF6* en diferentes miembros de una misma familia.

Podemos concluir que ambas entidades son extremos opuestos del espectro de trastornos provocados por mutaciones del gen *IRF6*. Así el asesoramiento genético a parejas con embarazos a riesgo o presencia de mutación del gen *IRF6* debe considerar el riesgo de presentación para ambos síndromes independientemente de la localización, la tipología de mutación o la presentación previa en la familia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. de Lima RL, Hoper SA, Ghassibe M, Cooper ME, Rorick NK, Kondo S, et al. Prevalence and nonrandom distribution of exonic mutations in interferon regulatory factor 6 in 307 families with Van der Woude syndrome and 37 families with popliteal pterygium syndrome. *Genet Med*. 2009;11:241–7.
2. Htun SY, Büto KW, Engelbrecht H, Honey E. Interlink of Two Syndromes - Demarquay-van der Woude and Popliteal Pterygium in One Family Group. *J Interdiscipl Med Dent Sci*. 2016;4:1.
3. Ghassibe M, Revencu N, Bayet B, Gillerot Y, Vanwijck R, Verellen-Dumoulin C, et al. Six families with van der Woude and/or popliteal pterygium syndrome: All with a mutation in the *IRF6* gene. *J Med Genet*. 2004;41:e15.
4. Schutte B.C., Saal HM, Goudy S, Leslie E. *IRF6*-Related Disorders. *GeneReviews*®. 2014.