

VARIABILIDAD FENOTÍPICA INTRAFAMILIAR DE UNA MUTACIÓN EN FGFR1

Serie de casos y revisión de la literatura.

Ruiz Moreno. M¹, Gómez Chiari. M¹, Planells Alduin. M², Boronat Guerrero. S³, Fons Estupiñà. CM¹, Eixarch Roca. E¹, Pérez Cruz. M¹,
Rebollo Polo. M¹

¹Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

²Hospital la Fe de Valencia.

³Hospital Santa Creu y Sant Pau.

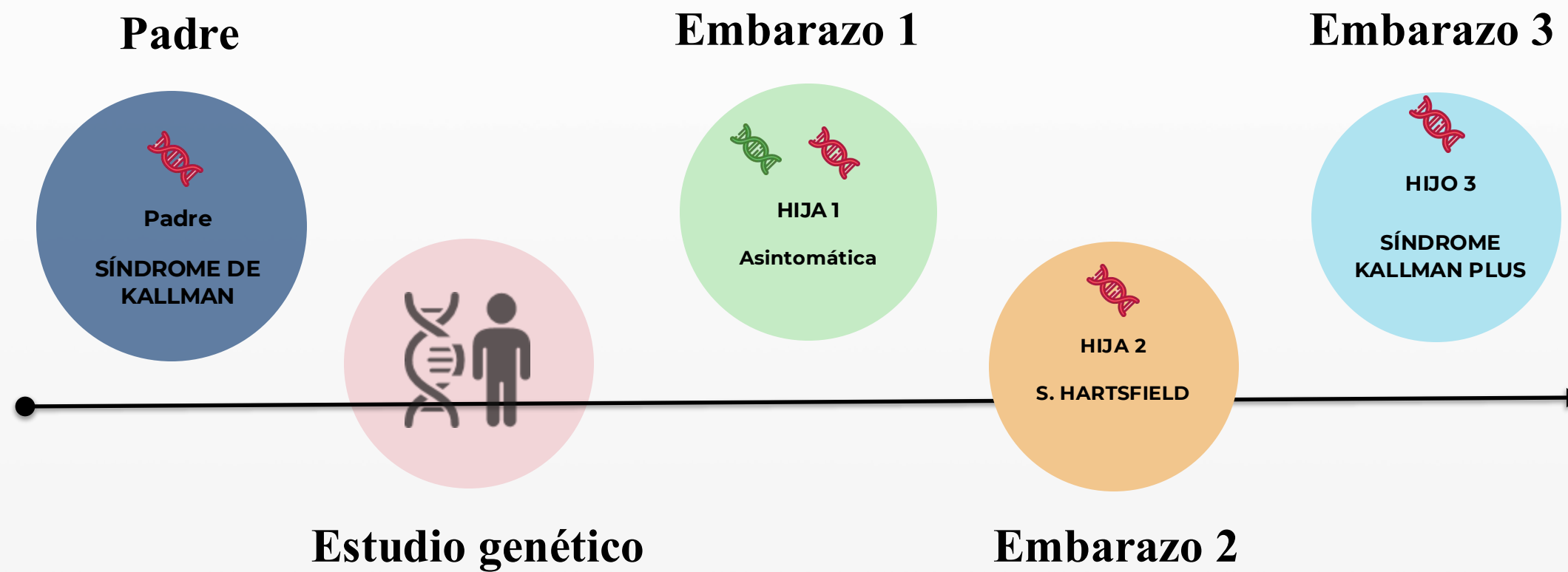


Objetivos docentes

- 1 Reflejar la **variabilidad fenotípica intrafamiliar** de una **variante confirmada en FGFR1 (c.1934C>T)**
 - 2 Demostrar el papel fundamental del **ultrafenotipado prenatal por imagen** (ecografía 3D, RM Fetal y RM Postmortem).
 - 3 Aportar claves para el **asesoramiento genético y consejo parental**.
-

Revisión del tema

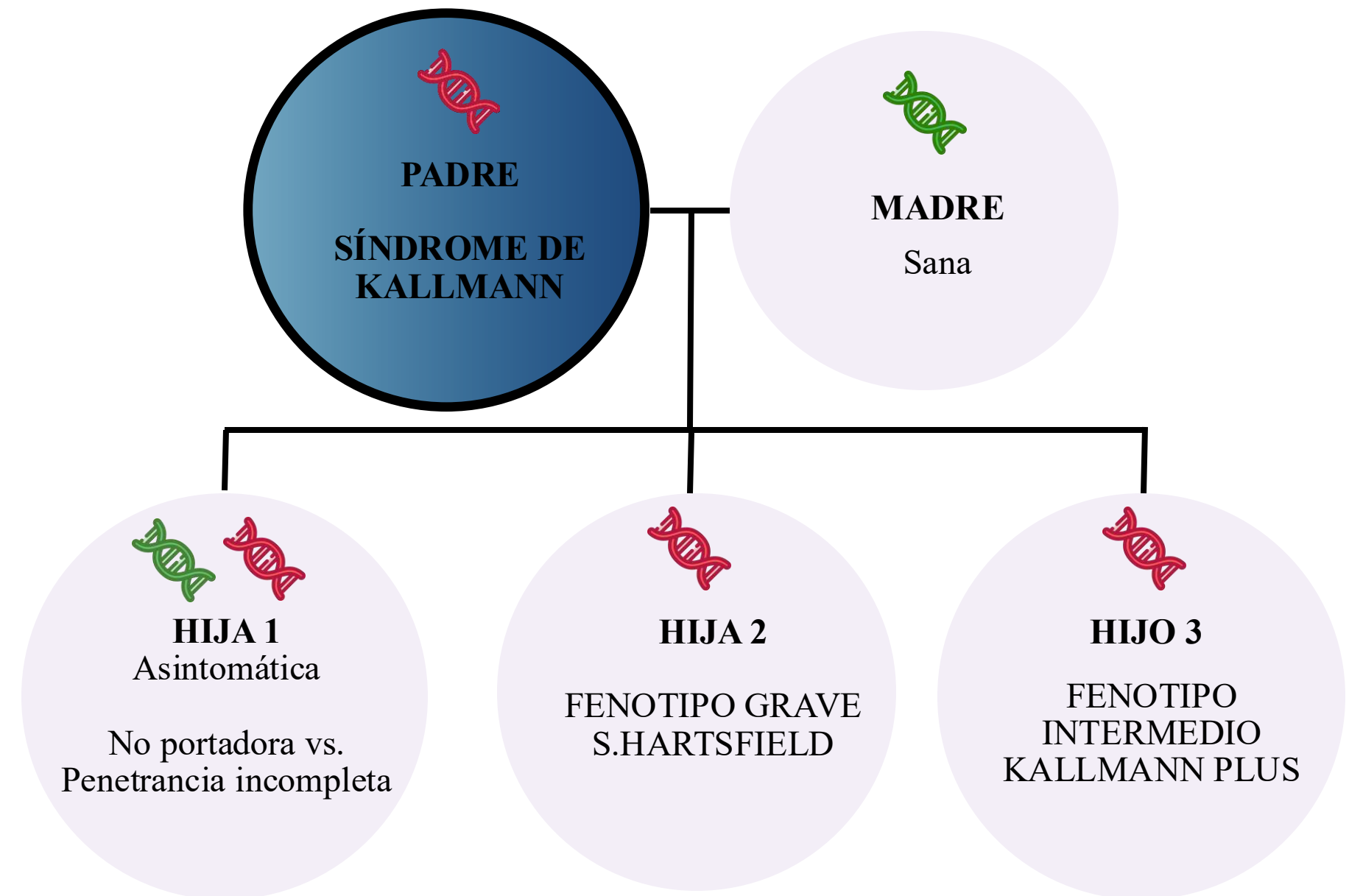
Cronología de la serie de casos

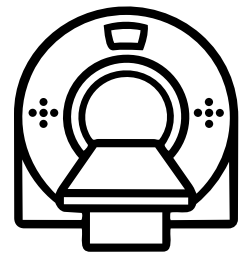


Revisión del tema

Padre: Probando

Primer individuo de la familia en ser estudiado genéticamente debido a problemas de **fertilidad** en relación con un **hipogonadismo hipogonadotrópico**.





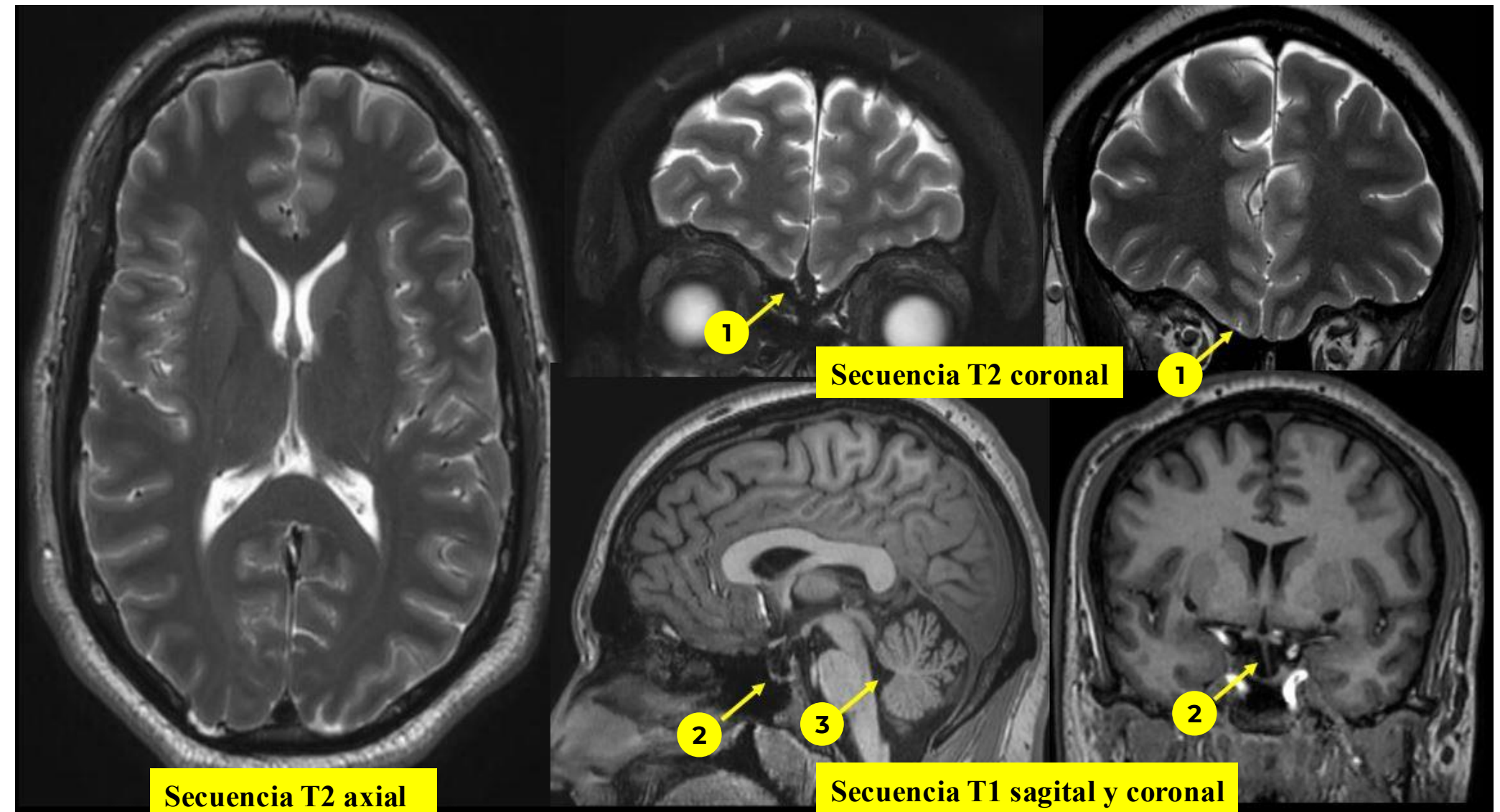
RM CEREBRAL

Hallazgos radiológicos

- 1 Hipoplasia de bulbos y surcos olfatorios
- 2 Hipófisis de pequeño tamaño
- 3 Vermis sin signos de disgenesia



SÍNDROME DE KALLMANN



Revisión del tema



Variante patogénica heterocigótica FGFR1 c.1934C>T; p.Ala645Val

Caracterización molecular de la variante [2, 6]

• **Localización:** Dominio tirosina quinasa

• **Mecanismo:** Alteración de la vía de señalización **RAS/ERK1/2**



Crucial para el desarrollo normal de los órganos y las extremidades durante la embriogénesis

Variante autosómica dominante con efecto dominante-negativo.

Condiciona una pérdida de expresión de la variante del alelo sano.



Revisión del tema

Caracterización molecular de la variante [2, 4, 5]

El efecto dominante negativo puede ser **modulado por varios factores que determinarán finalmente el fenotipo del paciente:**

- **Fallo de la autofagia** de la proteína mutante
- **Variantes secundarias en co-receptores (HS6ST1) o ligandos (FGF8/10)**
- **Genes SHH, ZIC2, SIX3, GLI2 y TGIF**

Efecto dominante negativo + factores moduladores



Responsables de la expresividad variable y la penetrancia incompleta

**FENOTIPO
IMPREDECIBLE
PRENATALMENTE**



Variante patogénica heterocigótica FGFR1 c.1934C>T p.Ala645Val

Revisión del tema

Expresividad variable que pueden dar lugar a diversos espectros fenotípicos [1, 3, 6]

Espectro aislado	Espectro leve	Espectro moderado	Espectro grave
<u>Asintomático/ aislado</u> Hipogonadismo Anosmia Defecto dental/facial menor	<u>Síndrome de Kallmann</u> Hipogonadismo central + Anosmia/hiposmia	<u>Síndrome de Kallmann plus</u> Hipogonadismo central + Anosmia/hiposmia + Defectos asociados: · Anomalías de la línea media Agenesia dental Fisura labiopalatina · Anomalías óseas · Agenesia renal · Criptorquidia · Sincinesia bimanual	<u>Síndrome de Hartsfield</u> Hipogonadismo central + Anosmia/hiposmia + Holoprosencefalia + Ectrodactilia + Defectos asociados descritos en S. Kallmann plus



Variante patogénica heterocigótica FGFR1 c.1934C>T p.Ala645Val

Revisión del tema

Patrón de herencia y riesgo de la variante patogénica [1, 2]

En la gran mayoría de los casos graves (**Síndrome de Hartsfield**) la variante aparece de forma **esporádica** (80-90%).



Confirmada la presencia de la variante en el progenitor o individuo afectado, el **riesgo de transmisión es del 50%** en cada embarazo independientemente de la gravedad de los síntomas del padre.

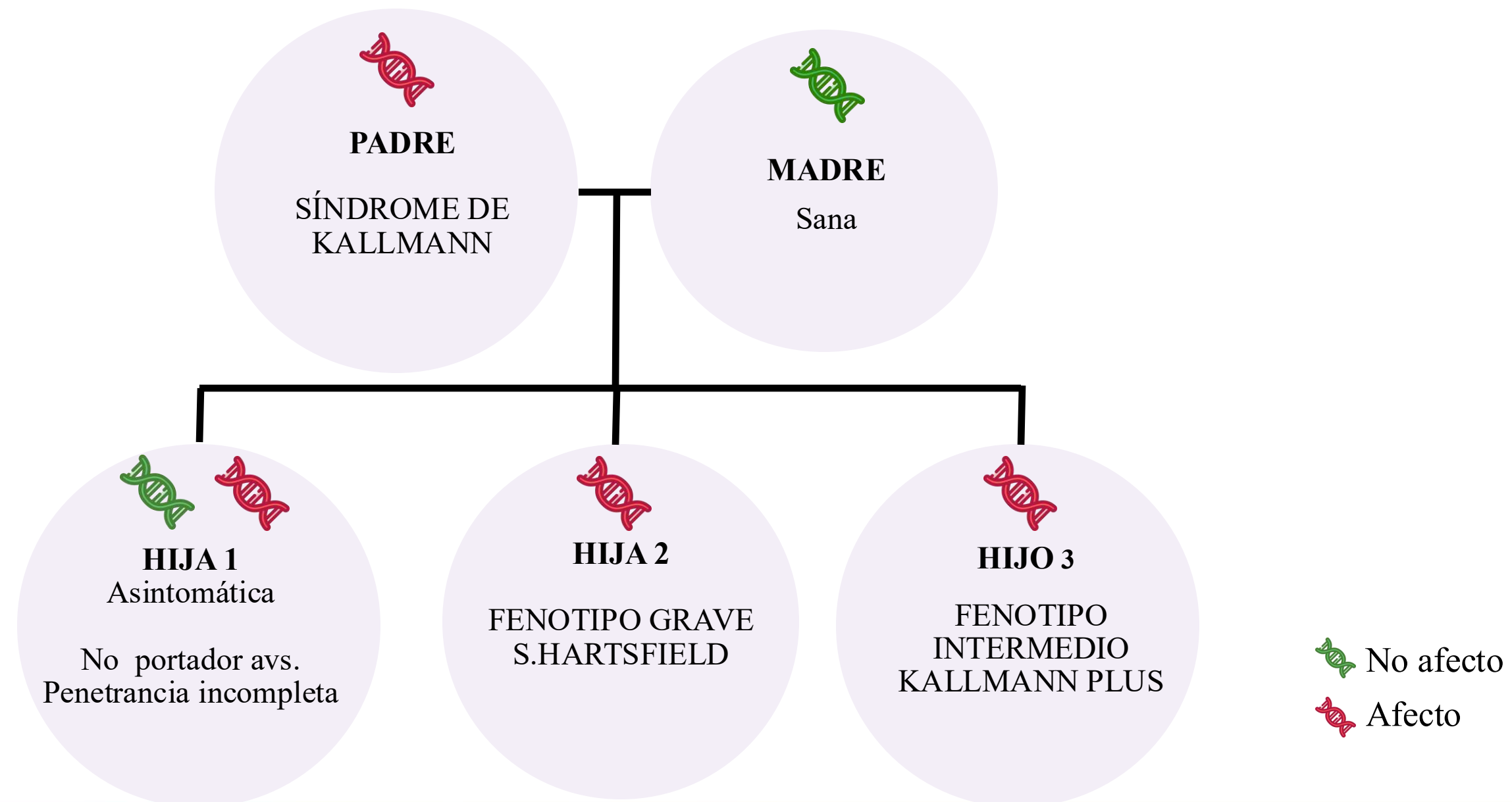
El **asesoramiento genético** es fundamental debido a la **expresividad variable del fenotipo** incluso dentro de una misma familia.



Variente patogénica heterocigótica FGFR1 c.1934C>T p.Ala645Val

Revisión del tema

Serie de casos en una misma familia



Revisión del tema

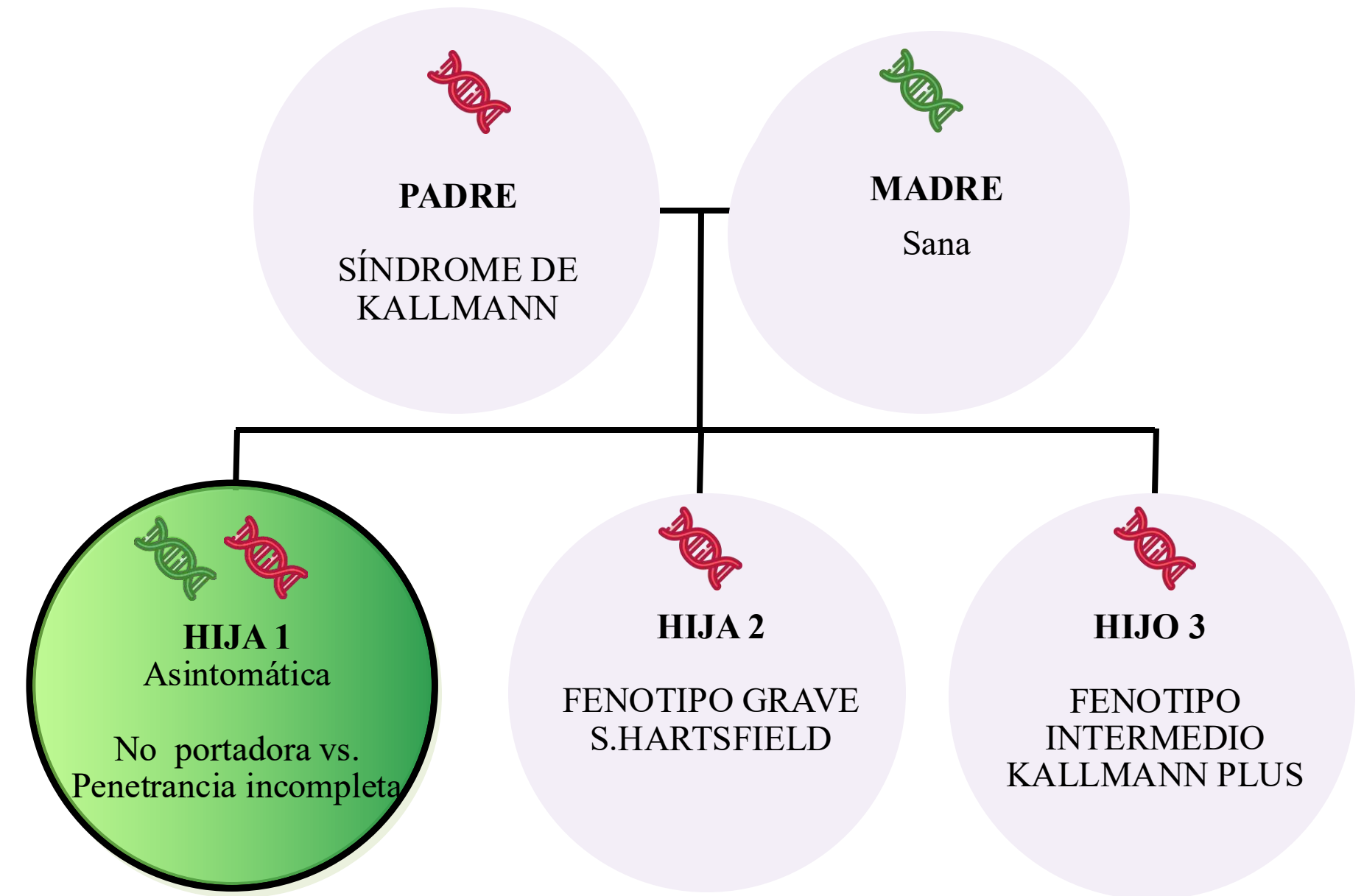
Hija 1

 **ASINTOMÁTICA**

La primera gestación por fecundación in vitro es una **hija asintomática** por lo que no se realiza el estudio genético.

Probabilidades:

No portadora vs. Penetrancia incompleta

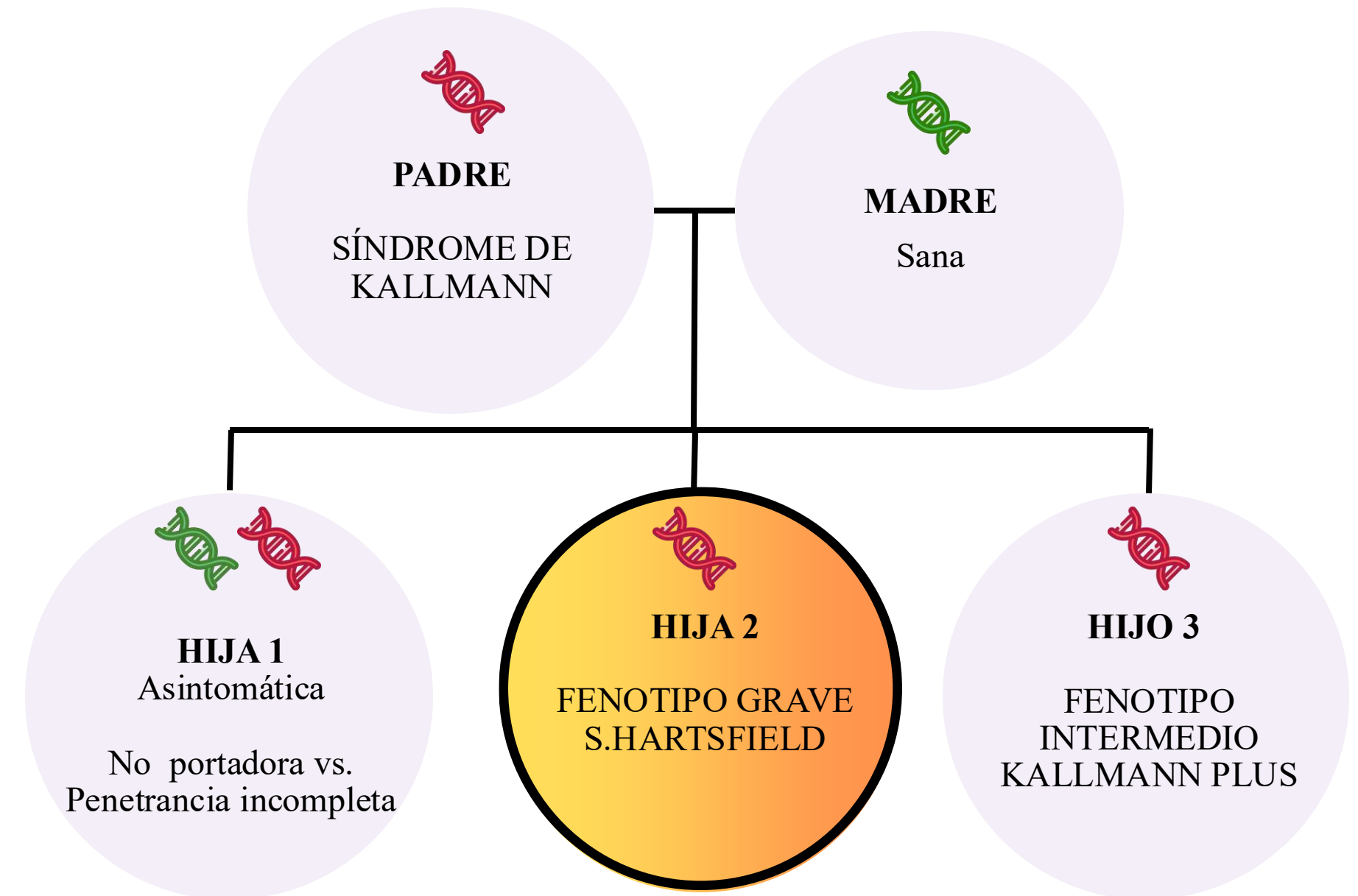


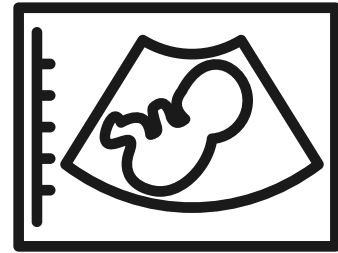
Revisión del tema

Hija 2

FENOTIPO GRAVE S.HARTSFIELD

La segunda gestación presenta **alteraciones en la ecografía prenatal** por lo que se procede al estudio detallado mediante **RM fetal** y el estudio genético.

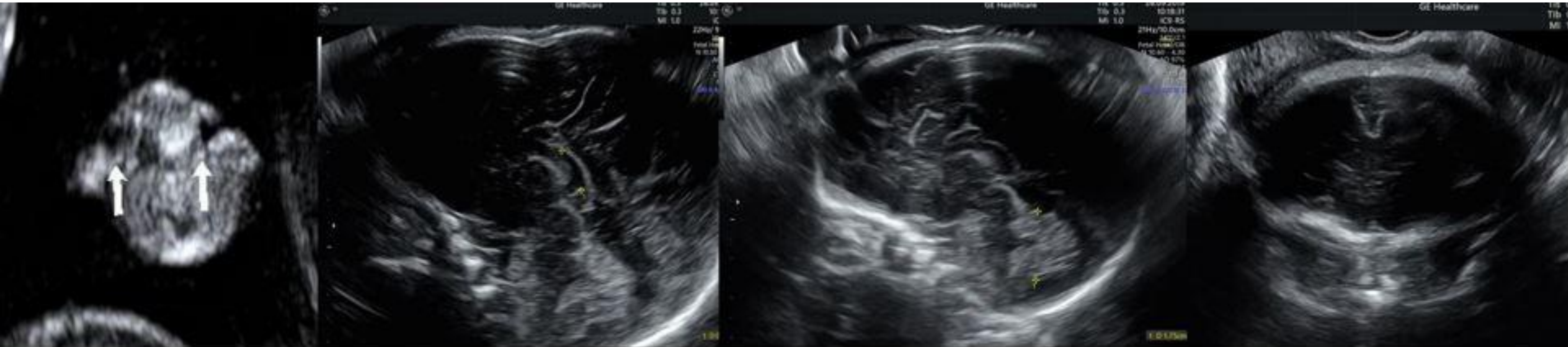




Ecografía Fetal

Cribado Prenatal Ginecológico

20 SEMANAS



Fisura labiopalatina bilateral

Agenesia parcial del cuerpo calloso

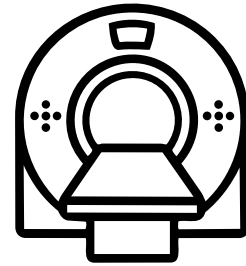
Hipoplasia del vermis

Holoprosencefalia frontal



HDA 2

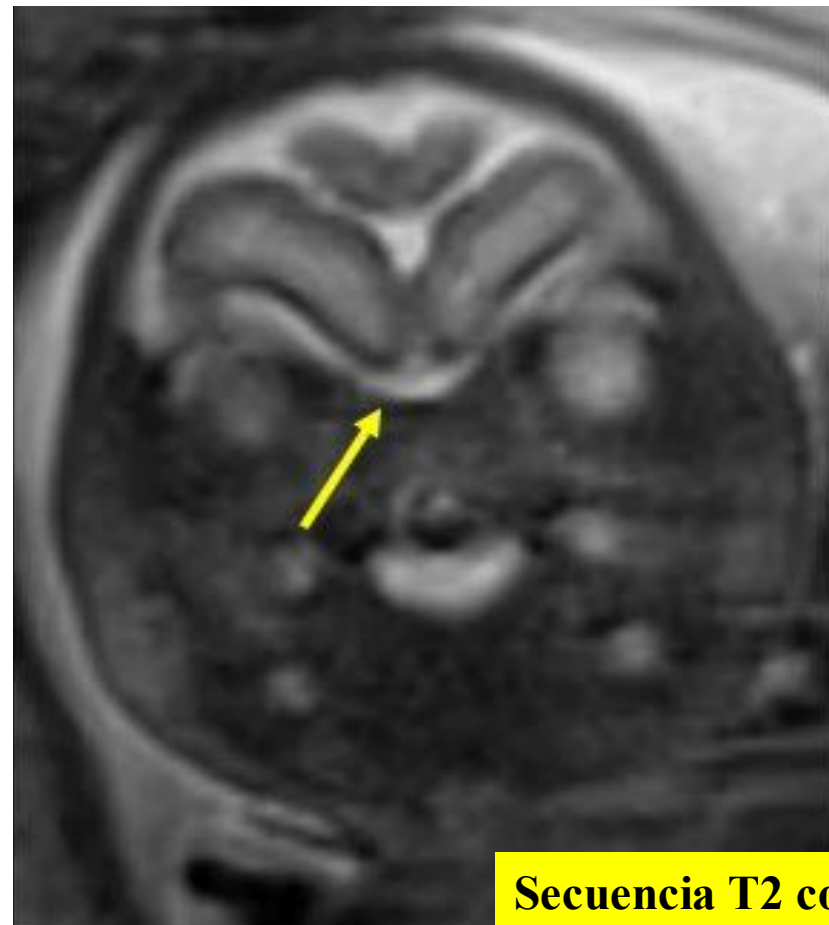
FENOTIPO GRAVE
S.HARTSFIELD



RM Fetal

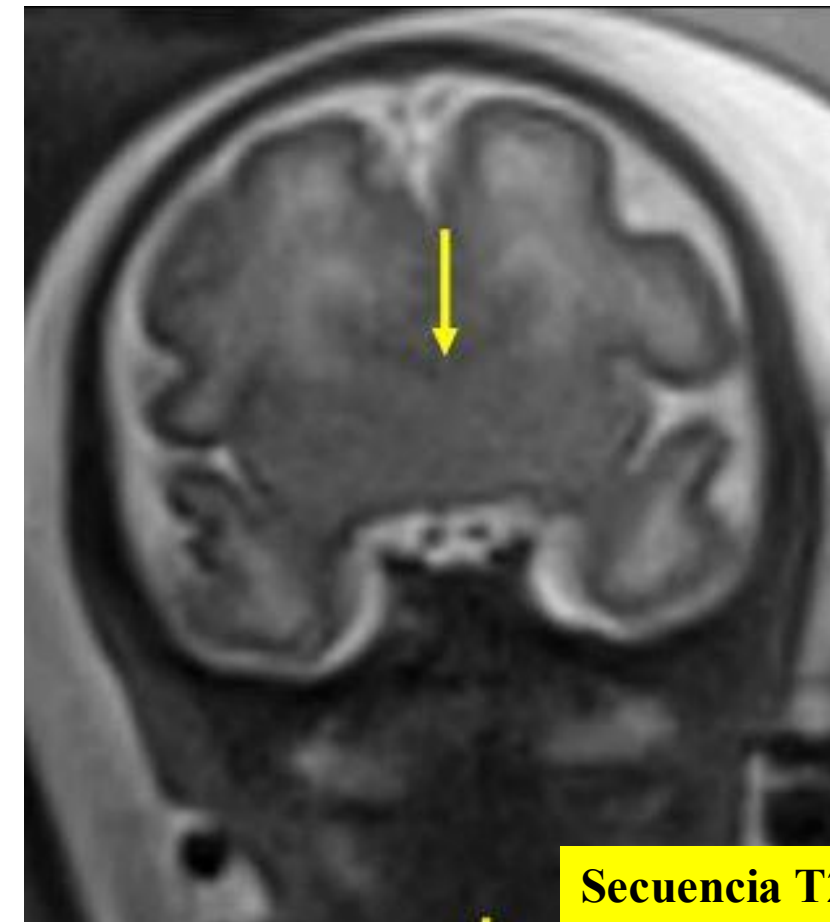
Cribado Prenatal Radiológico

31 SEMANAS



Secuencia T2 coronal y axial

Agenesia de bulbos y surcos olfatorios



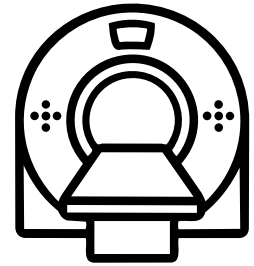
Secuencia T2 coronal y axial

**Holoprosencefalia semilobar frontal
Engrosamiento masa intertalámica**



HDA 2

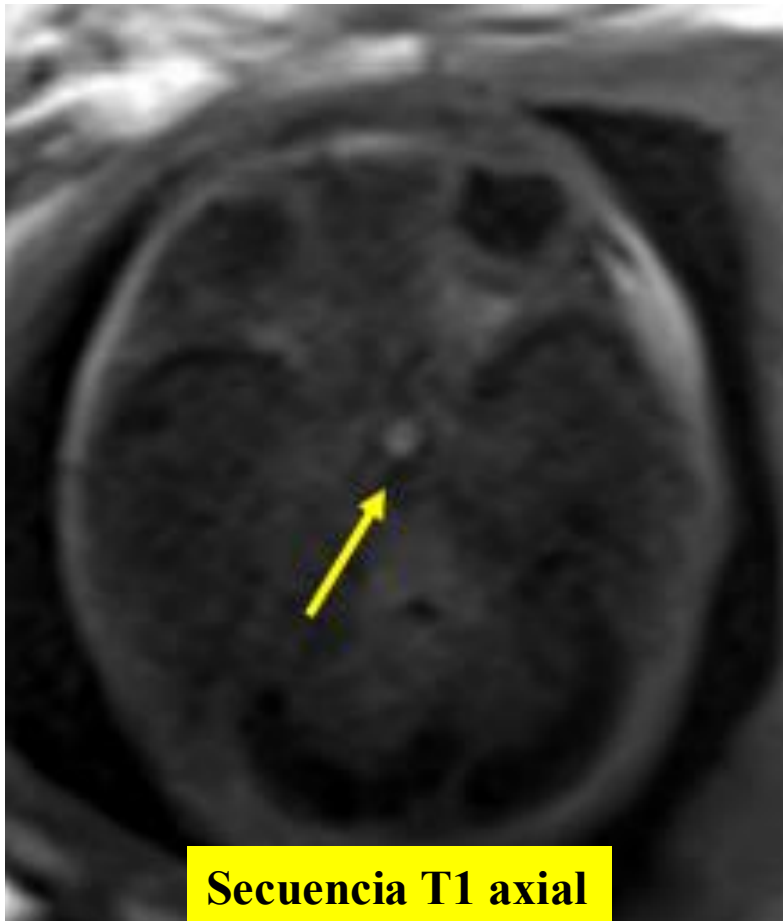
FENOTIPO GRAVE
S.HARTSFIELD



RM Fetal

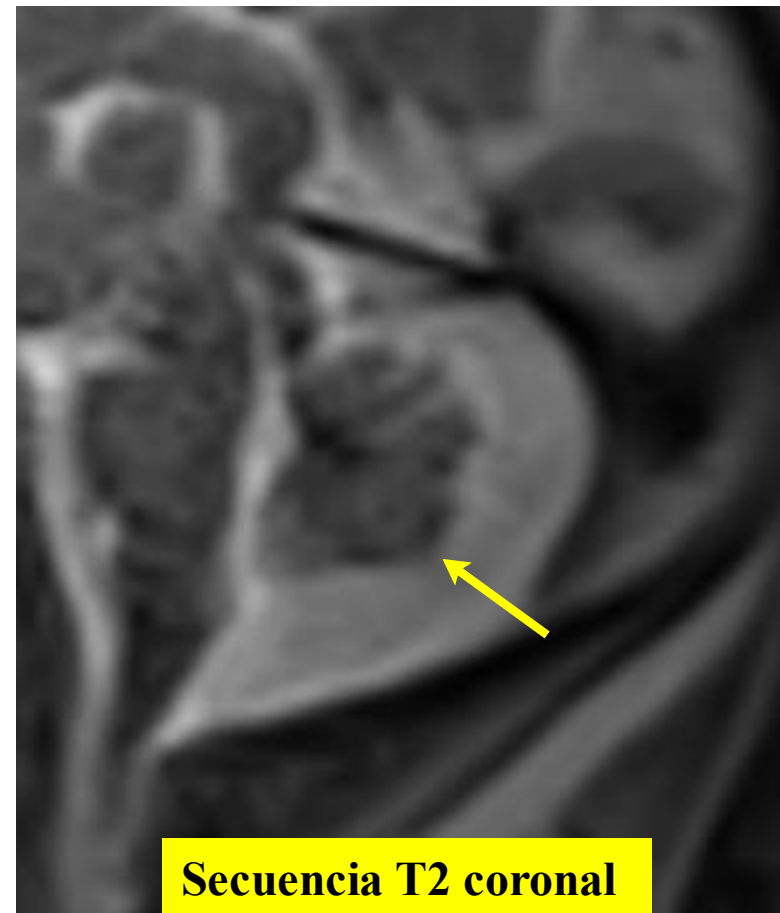
Cribado Prenatal Radiológico

31 SEMANAS



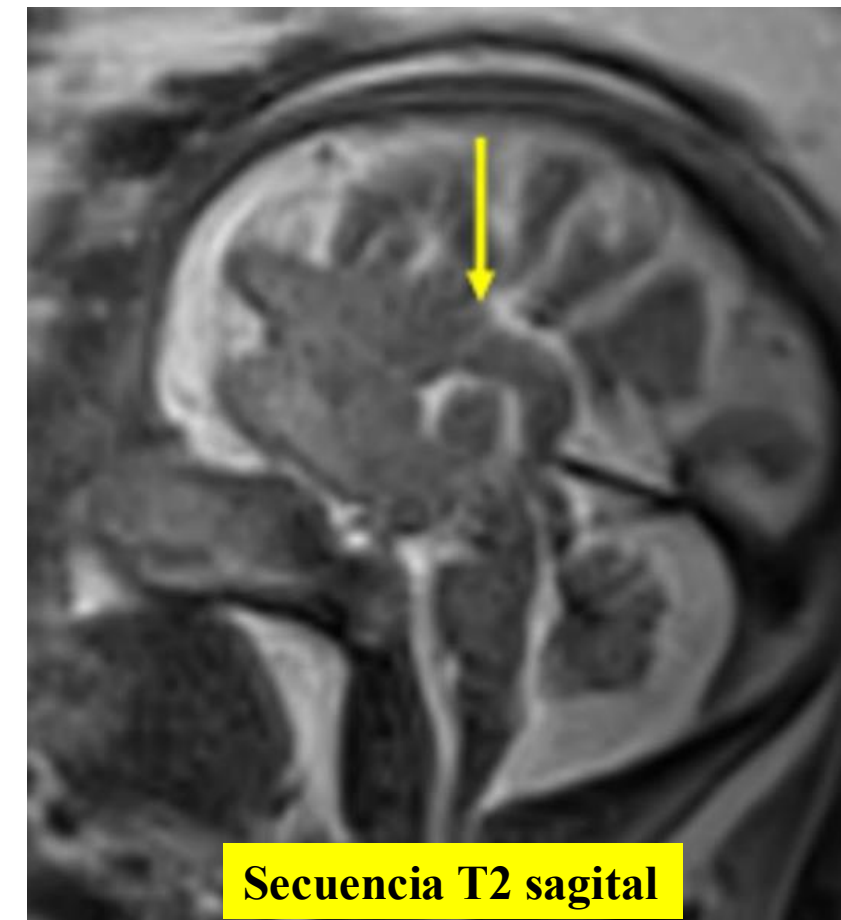
Secuencia T1 axial

Neurohipófisis presente



Secuencia T2 coronal

Hipoplasia del Vermis



Secuencia T2 sagital

Disgenesia del cuerpo calloso



HDA 2

FENOTIPO GRAVE
S.HARTSFIELD

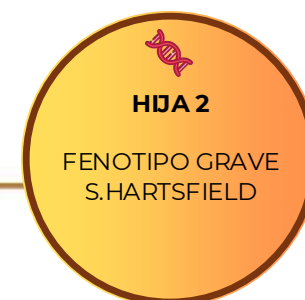


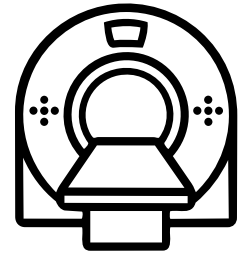
Interrupción gestación

INTERRUPCIÓN

Tras la evidencia de los **hallazgos radiológicos con un pronóstico neurológico extremadamente grave** los padres solicitan la interrupción del embarazo procediéndose a la **evaluación y aprobación de un comité clínico**.

Se realiza **RM Postmortem** según el protocolo de BCNatal.



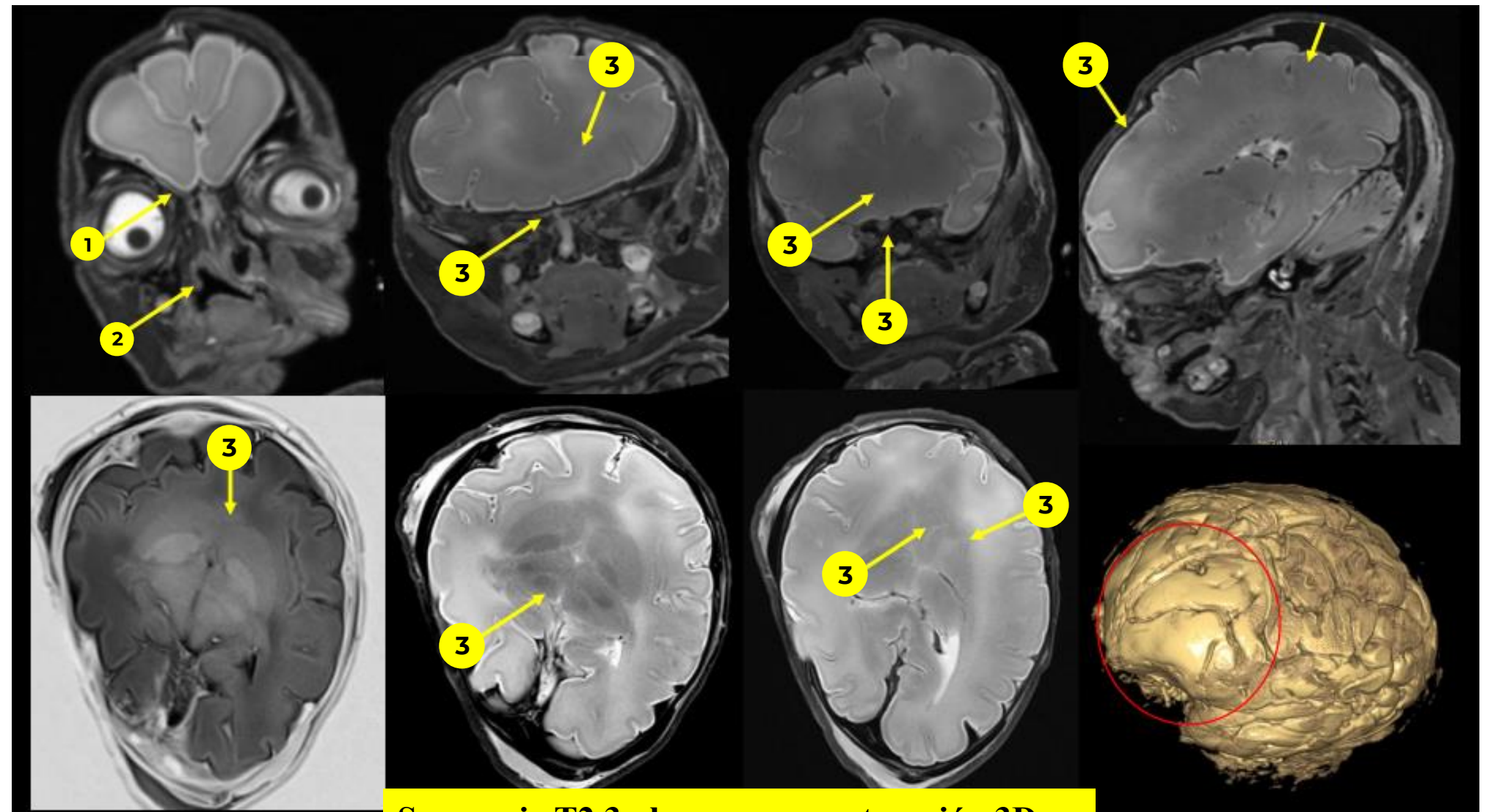


RM Postmortem

Imagen Postnatal

Se confirman los hallazgos de los estudios de neuroimagen fetales.

- 1 Agenesia de bulbos y surcos olfatorios
- 2 Fisura labiopalatina
- 3 Holoprosencefalia frontal
- 4 Disgenesia del cuerpo calloso
- 5 Hipoplasia del vermis
- 6 Neurohipófisis presente

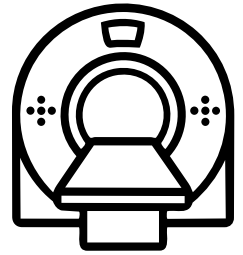


Secuencia T2 3 planos y reconstrucción 3D



HDA 2

FENOTIPO GRAVE
S.HARTSFIELD

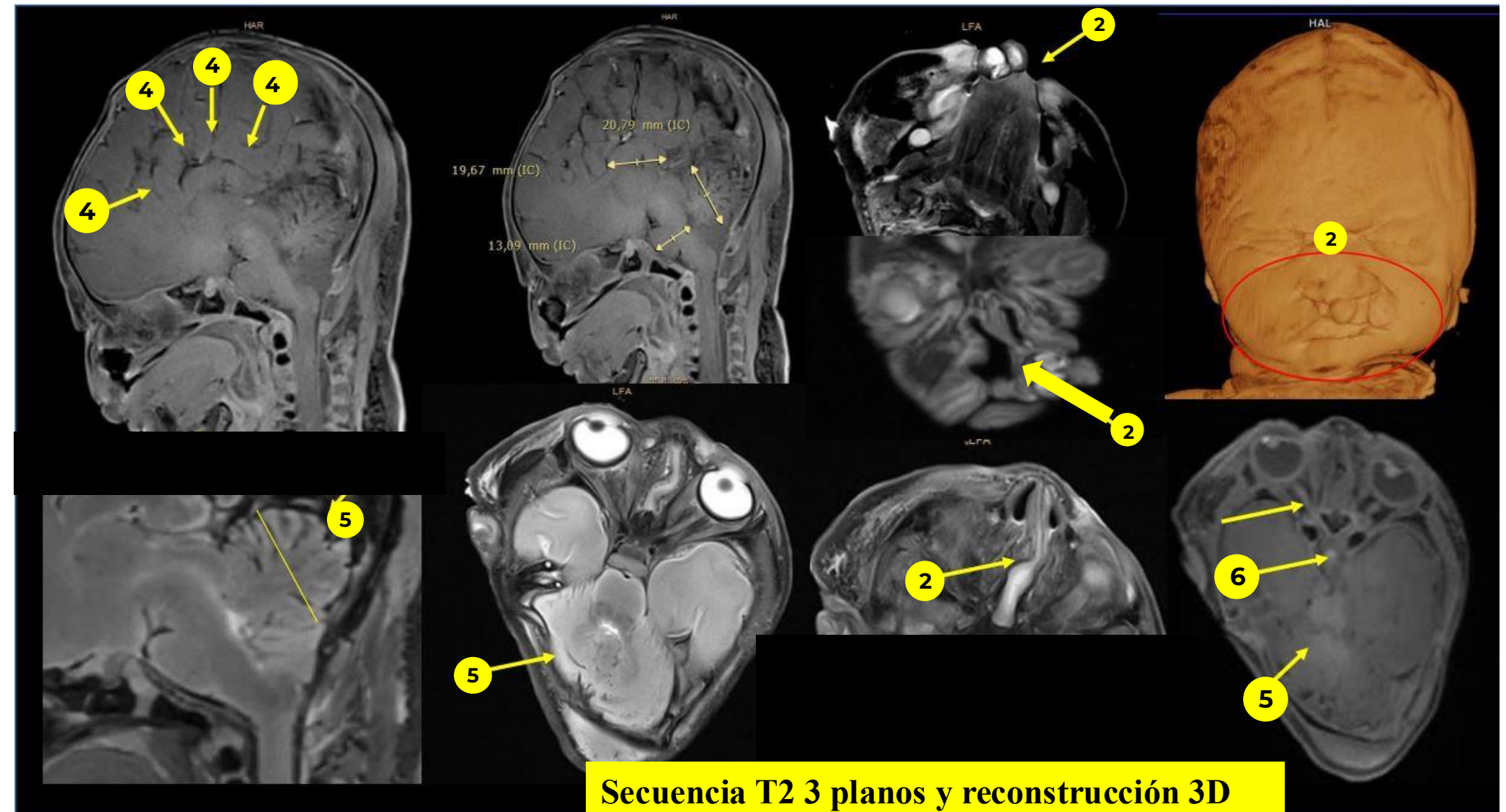


RM Postmortem

Imagen Postnatal

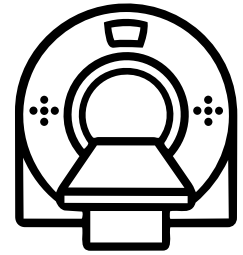
Se confirman los hallazgos de los estudios de neuroimagen fetales.

- 1 Agenesia de bulbos y surcos olfatorios
- 2 Fisura labiopalatina
- 3 Holoprosencefalia frontal
- 4 Disgenesia del cuerpo calloso
- 5 Hipoplasia del vermis
- 6 Neurohipófisis presente



HDA 2

FENOTIPO GRAVE
S.HARTSFIELD



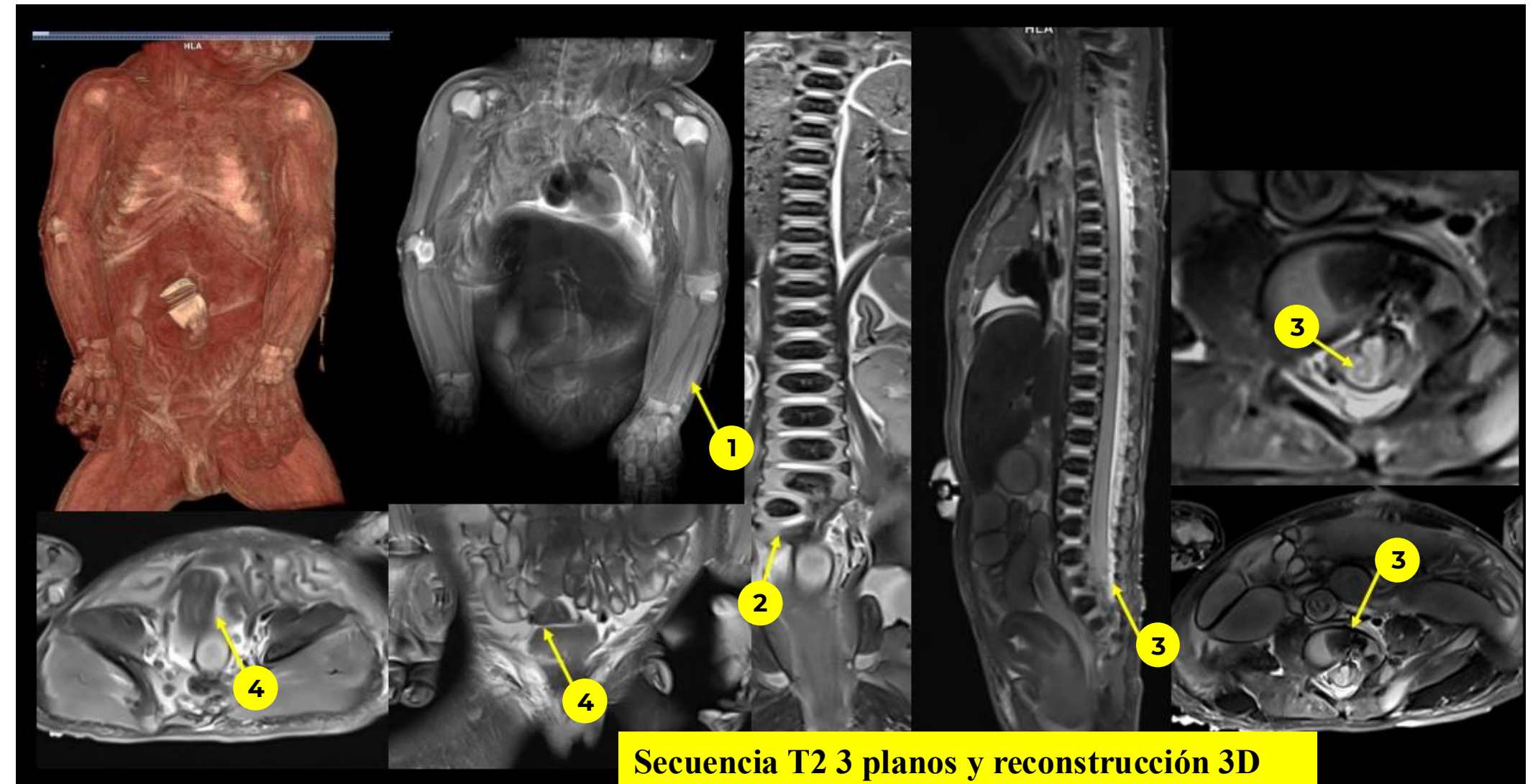
RM Postmortem

Imagen Postnatal

POSTMORTEM

Hallazgos extracraneales

- 1 Hipoplasia del cúbito
- 2 Anomalías de la segmentación lumbosacra
- 3 Defectos del tubo neural
- 4 Útero didelfo



Secuencia T2 3 planos y reconstrucción 3D



HDA 2

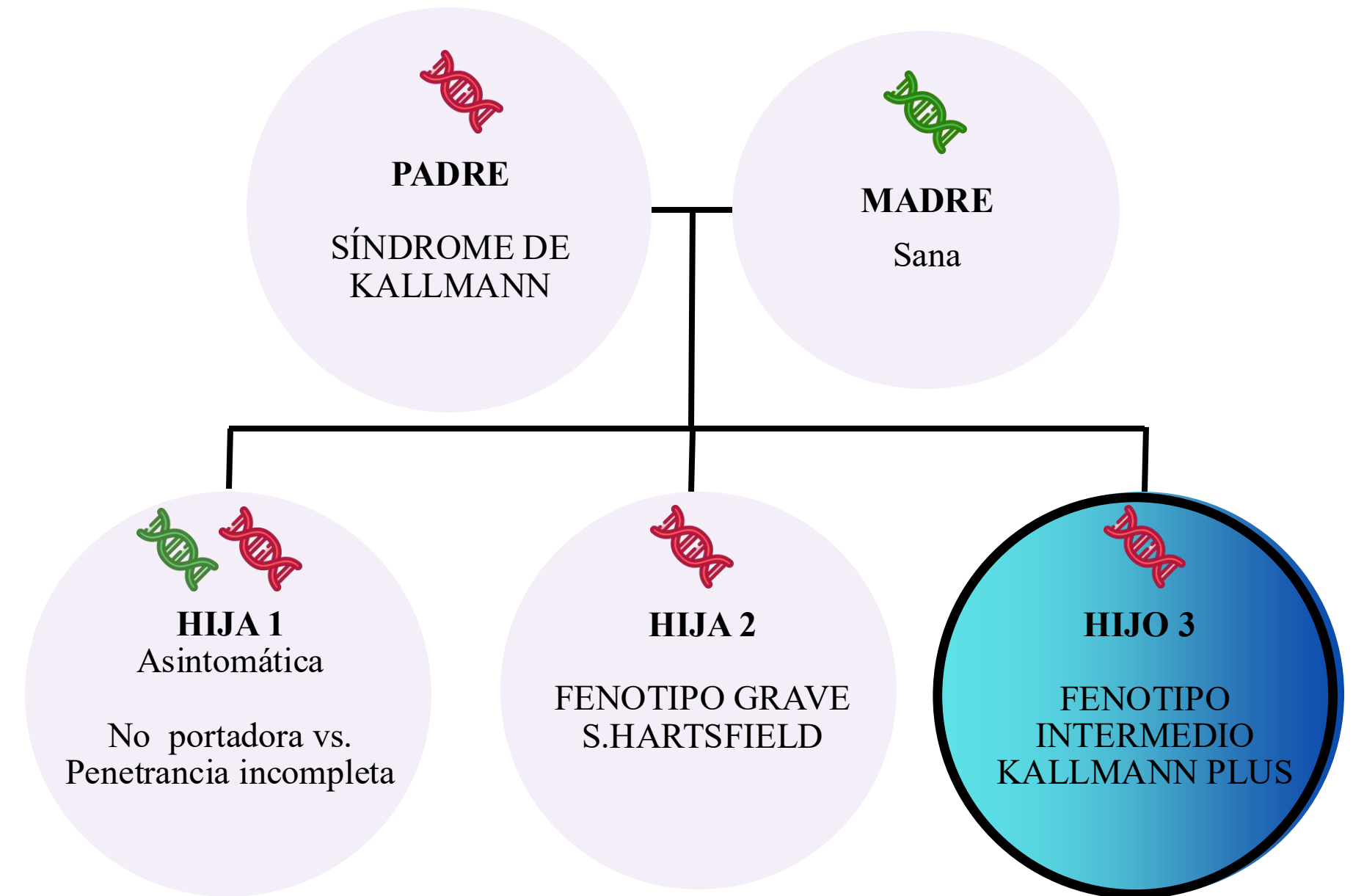
FENOTIPO GRAVE
S.HARTSFIELD

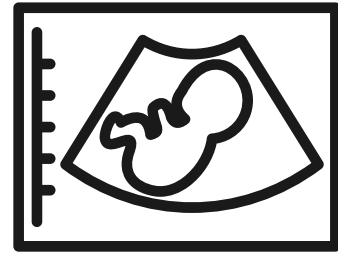
Revisión del tema

Hijo 3

 **FENOTIPO MODERADO S.KALLMANN PLUS**

Tras la interrupción de la segunda gestación se da una tercera evidenciando en el estudio radiológico algunas de las **alteraciones** presentes en el caso previo pero **de forma más leve**.

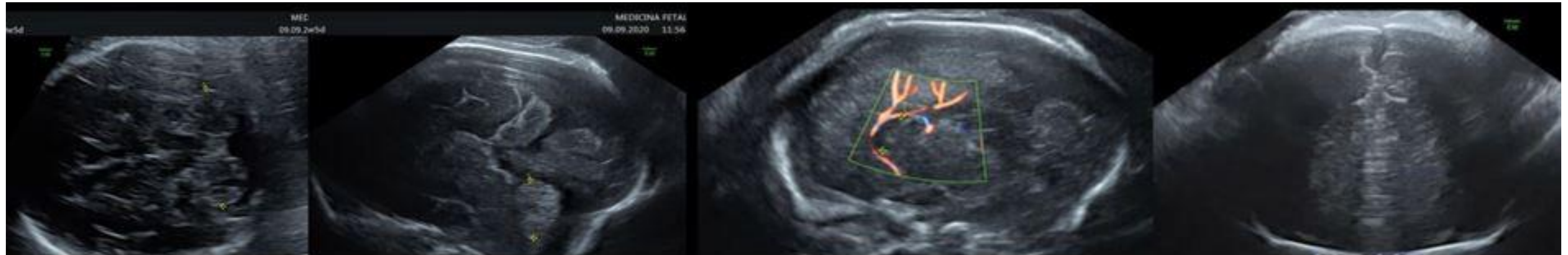




Ecografía Fetal

Cribado Prenatal Ginecológico

29 SEMANAS

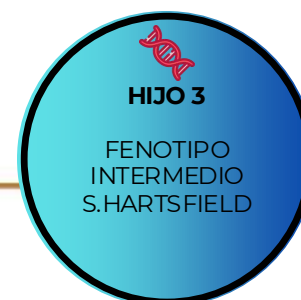


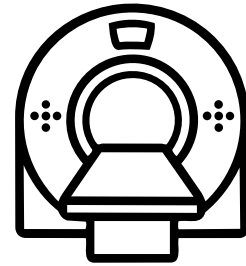
Hipoplasia del vermis

Hipoplasia del vermis

Disgenesia del cuerpo calloso.
ACA única.

Hipoplasia de bulbos olfatorios



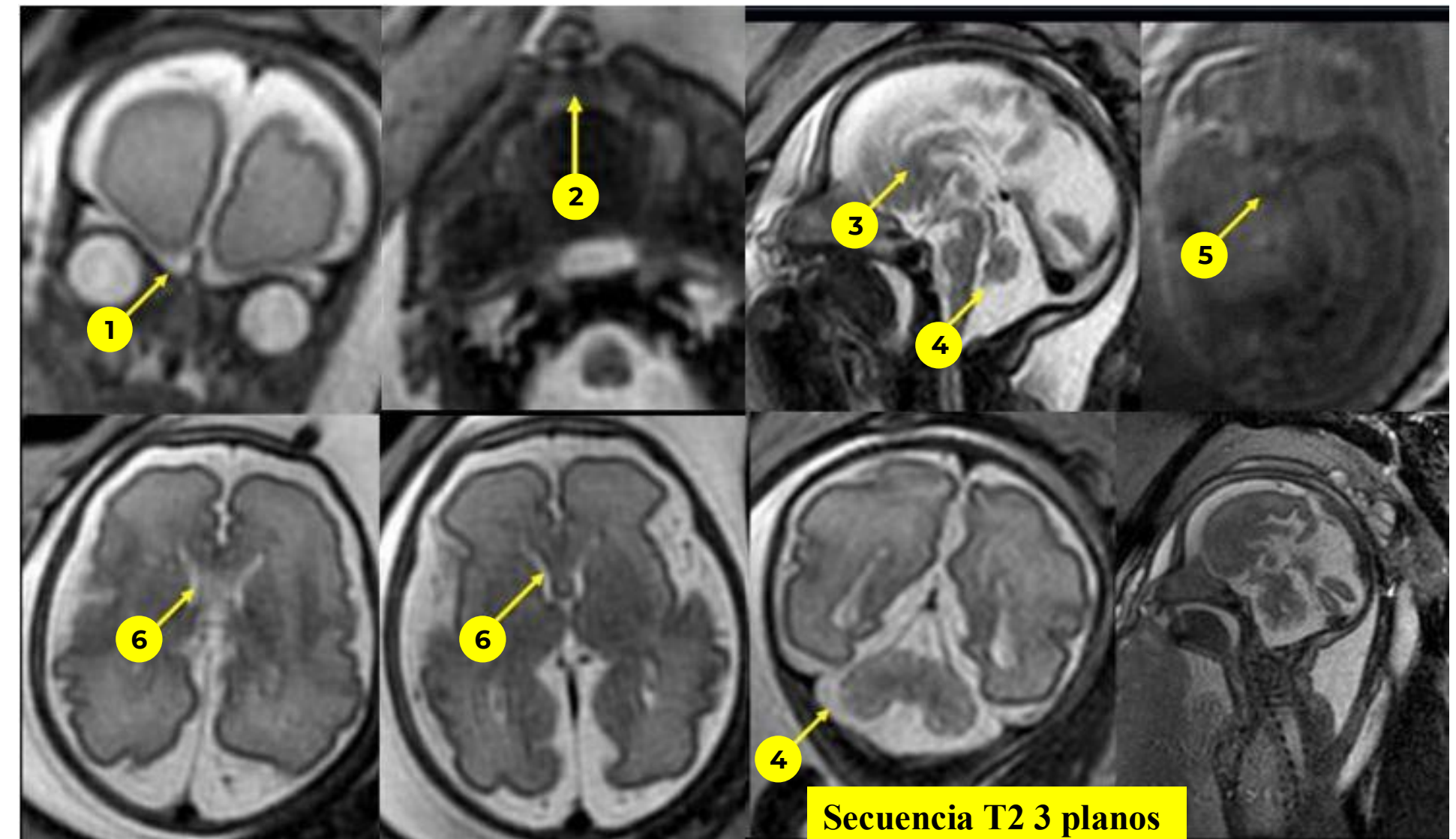


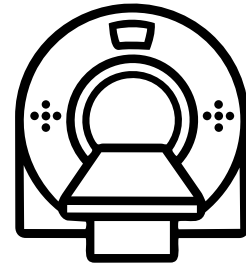
RM Fetal

Cribado Prenatal Radiológico

Se confirman los hallazgos descritos en estudios de neuroimagen fetales:

- 1 Hipoplasia de bulbos olfatorios
- 2 Fisura labiopalatina
- 3 Disgenesia del cuerpo calloso
- 4 Hipoplasia del vermis
- 5 Neurohipófisis presente
- 6 Holoprosencefalia presepatoptica

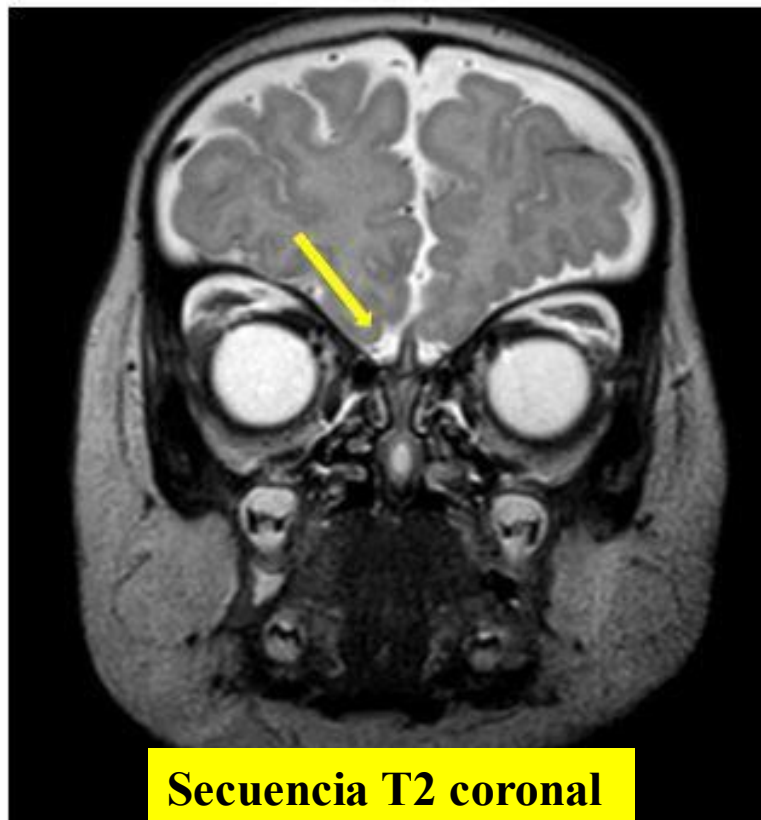




RM Postnatal

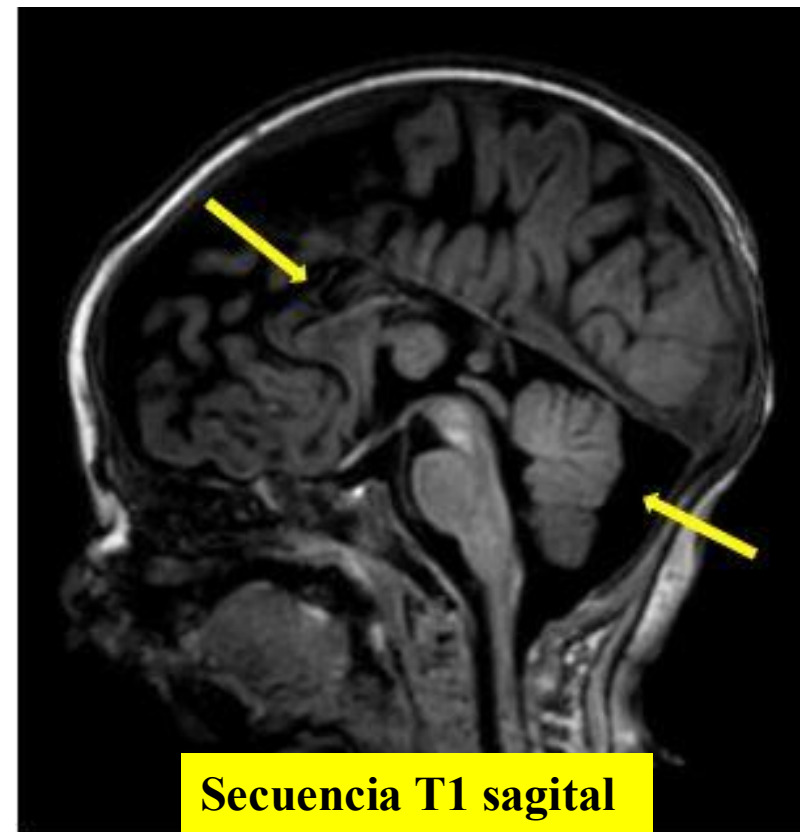
Neuroimagen Postnatal Radiológico

5 AÑOS



Secuencia T2 coronal

Hipoplasia de bulbos olfatorios
Hipoplasia de surcos olfatorios



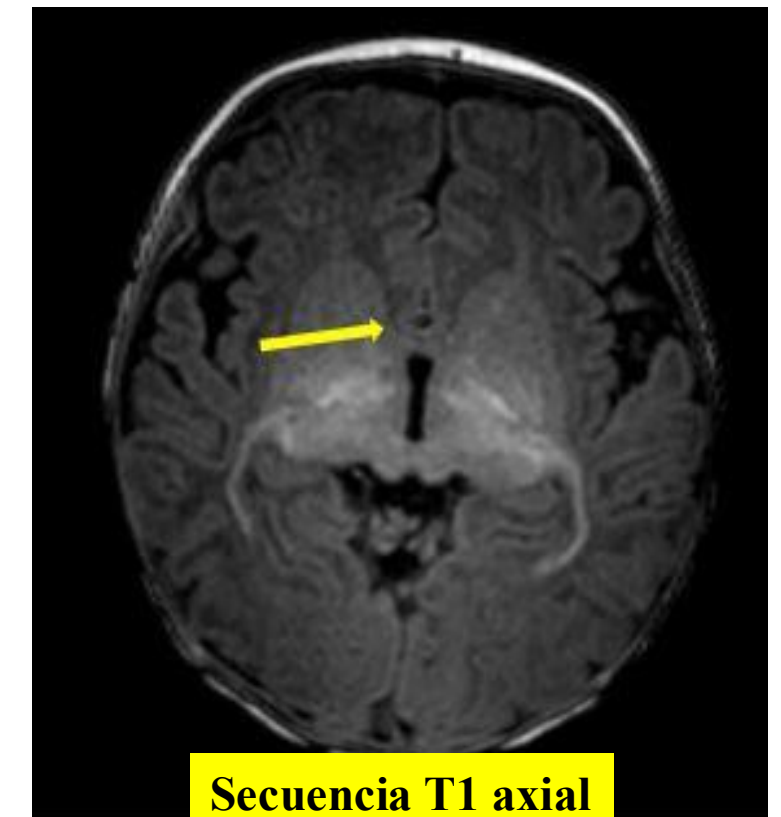
Secuencia T1 sagital

Disgenesia de cuerpo calloso
Hipoplasia de vermis



Secuencia T2 coronal

Fisura labiopalatina



Secuencia T1 axial

Holoprosencefalia preseptal

Conclusiones



La variante c.1934C>T en el gen FGFR1 presenta un amplio espectro fenotípico.

Esta variante patogénica con efecto dominante-negativo y sus factores moduladores condicionan que de una misma variante genética se puedan producir manifestaciones diversas incluso dentro de una misma familia, desde fenotipos leves hasta graves como el síndrome de Hartsfield.



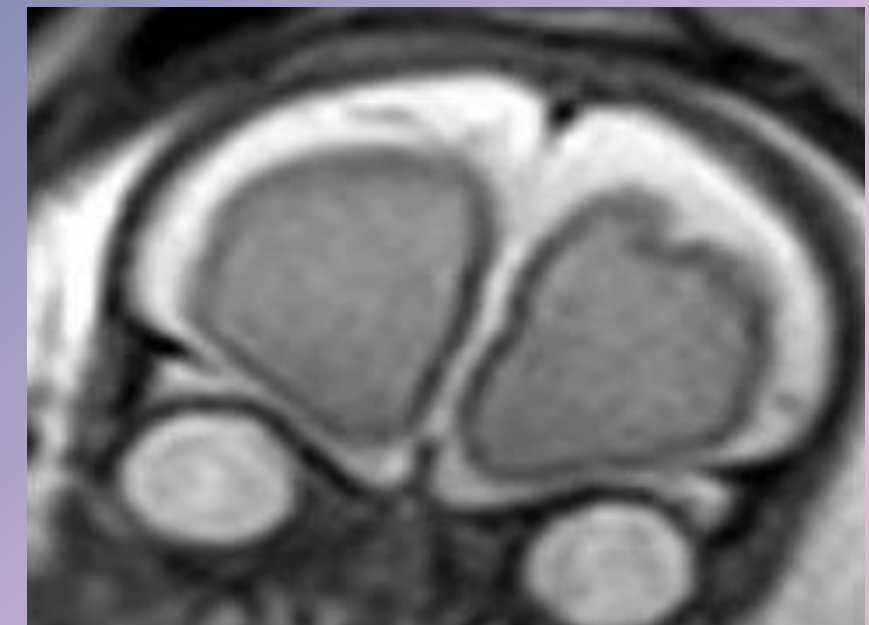
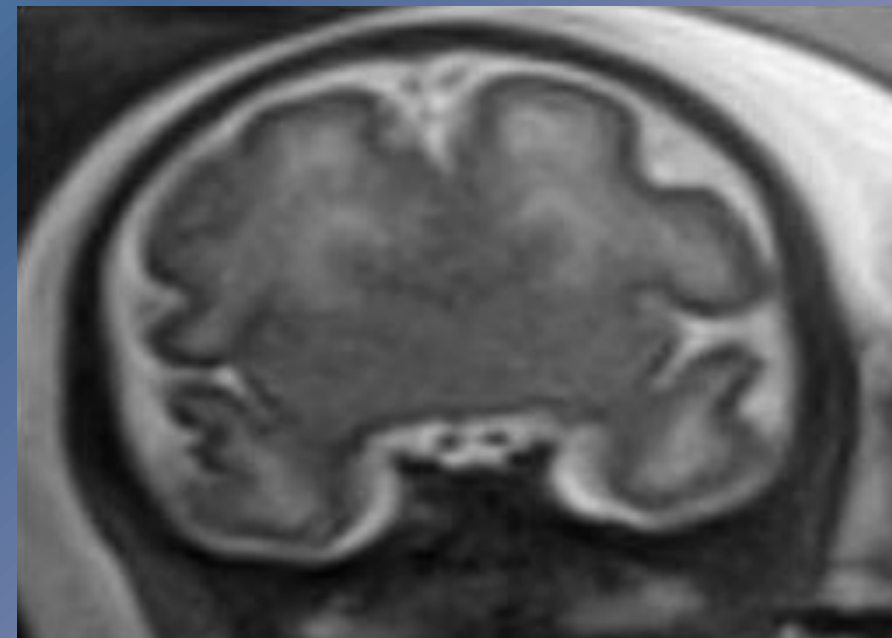
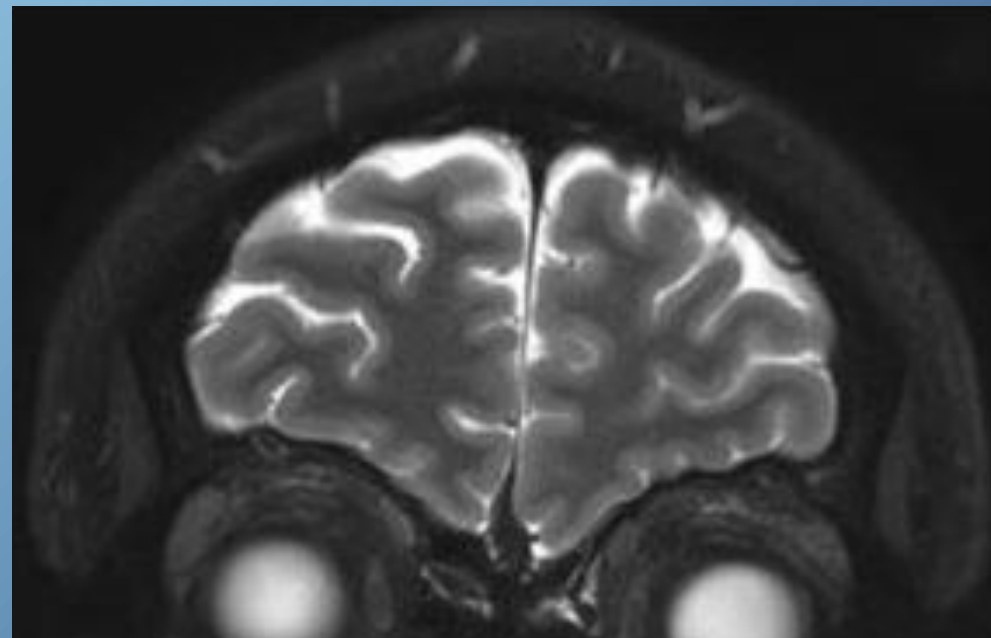
La imagen prenatal avanzada permite un ultrafenotipado preciso.

La combinación de ecografía 3D, RM fetal y RM postmortem permite caracterizar con detalle las anomalías estructurales y definir el fenotipo radiológico para precedir la gravedad clínica del feto.

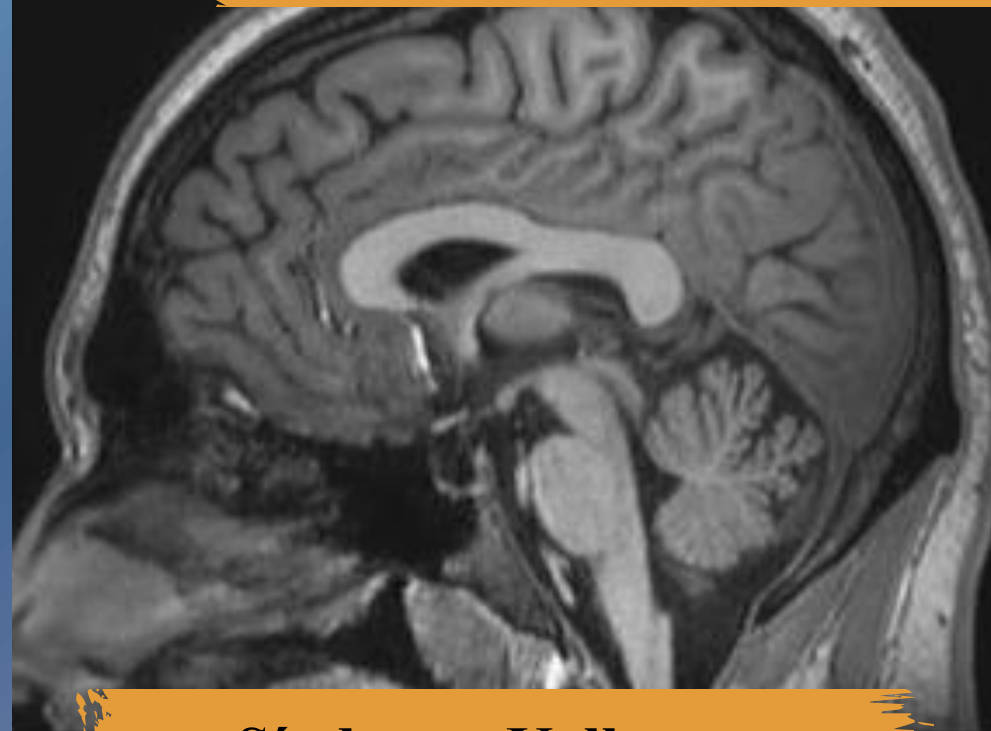


La correlación imagen–genética es clave para la decisión de la interrupción de la gestación y el manejo clínico.

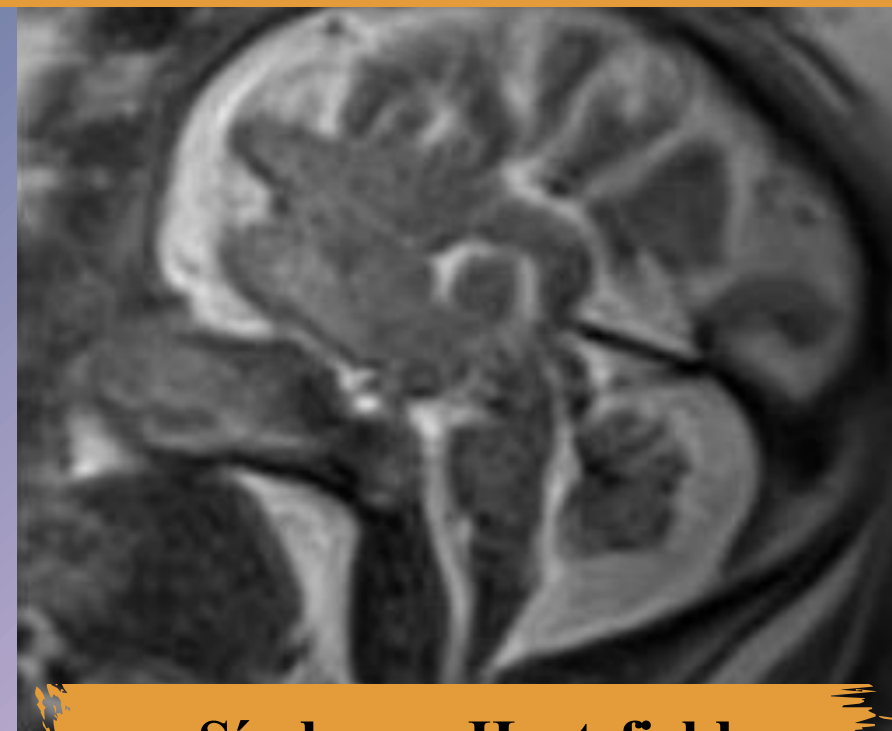
El análisis integrado de hallazgos radiológicos y diagnóstico molecular permite mejorar el diagnóstico etiológico y el asesoramiento genético en familias con riesgo hereditario.



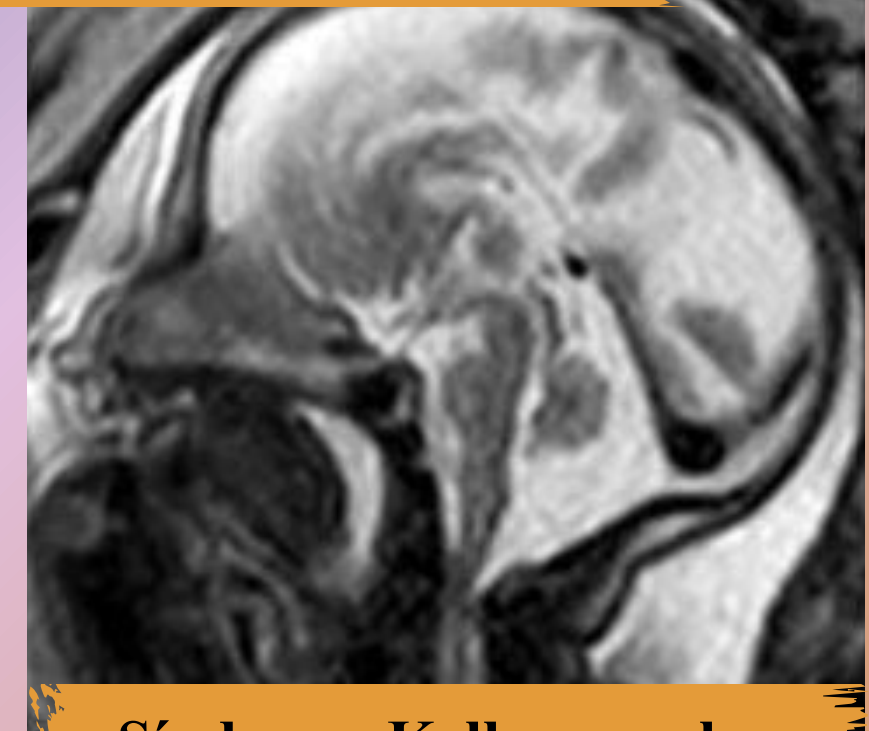
Variante patogénica heterocigótica FGFR1 c.1934C>T p.Ala645Val



Síndrome Kallmann



Síndrome Hartsfield



Síndrome Kallmann plus

Bibliografía

1. Simonis N, Migeotte I, Lambert N, Perazzolo C, de Silva DC, Dimitrov B, et al. FGFR1 mutations cause Hartsfield syndrome, the unique association of holoprosencephaly and ectrodactyly. *J Med Genet*. 2013;50(9):585-592.
 2. Palumbo P, Petracca A, Maggi R, Biagini T, Nardella G, Sacco MC, et al. A novel dominant-negative FGFR1 variant causes Hartsfield syndrome by deregulating RAS/ERK1/2 pathway. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(7):1113-1120.
 3. Gaudioso F, Pascolini G. Malformation Pattern and Molecular Findings in the FGFR1-Related Hartsfield Syndrome Phenotype. *Med Sci (Basel)*. 2025 Dec 22;14(1):4. doi: 10.3390/medsci14010004.
 4. Storm EE, Rubenstein JLR, Martin GR. Dosage of Fgf8 determines whether cell survival is positively or negatively regulated in the developing forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(17):6583-6588.
 5. Simonis N, Muenke M, Roessler E. FGFR1-Related Hartsfield Syndrome. 2016 Mar 3 [actualizado 2021 Oct 21]. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
 6. Hong S, Hu P, Marino J, Hufnagel SB, Hopkin RJ, Toromanović A, et al. Dominant-negative kinase domain mutations in FGFR1 explain the clinical severity of Hartsfield syndrome. *Hum Mol Genet*. 2016;25(9):1912-1922.
-