



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLÓGIA

LAS LEYES DE MENDEL Y SU CORRELACIÓN CON EL
SÍNDROME DE MARFAN.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

GIOVANNA OROZCO ALPÍZAR

TUTORA: Dra. SANTA PONCE BRAVO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A la Doctora Santa Ponce Bravo, mi directora de tesis, por toda la paciencia, su valioso tiempo y conocimientos que me sirvieron de gran ayuda.

Gracias por todo el apoyo, considero que usted fue mi mejor elección, porque me ha servido como ejemplo y deseo contar siempre con su sabiduría y amistad.

A mi madre Gabriela, por el gran amor y la devoción que tienes a tus hijas, por el apoyo ilimitado e incondicional que siempre me has dado, por tener siempre la fortaleza de salir adelante sin importar los obstáculos, por haberme formado como una mujer de bien, y por ser la mujer que me dio la vida y me enseñó a vivirla... no hay palabras en este mundo para agradecerte, mamá. Gracias por amarme como solo tú lo puedes hacer.

A mi abuelo Rogelio, por ser y serás siempre un ejemplo incuestionable de fortaleza, integridad, sabiduría y responsabilidad, por apoyarnos incondicionalmente en todo momento, y por darme ánimos siempre diciéndome lo orgulloso que te sientes de mí, gracias por ser mi estrella de amor.

A mi hermana Tabata, por tu empeño, tu constancia, tu entusiasmo y tus ganas de ser mejor, por tu cariño incondicional, y así como ahora tu has ido a mi graduación, sé que yo tendré la dicha de ir a la tuya y felicitarte por haber terminado tu carrera muy pronto.

A mi novio Daniel por siempre estar a mi lado en las buenas y en las malas; por su comprensión, paciencia y amor, dándome ánimos de fuerza y valor para seguir a delante. Por demostrarme que en todo momento cuento contigo. Te amo

A toda mi familia, por sus palabras de aliento y sus buenos deseos.

A todos aquéllos que contribuyeron en mi formación académica y profesional: a mis profesores, que compartieron conmigo sus conocimientos a lo largo de mi educación universitaria.

A todos mis amigos y compañeros de la universidad por su apoyo y las buenas y malas experiencias que vivimos juntos, sé que nos seguiremos viendo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
Capítulo 1. El ADN como material genético.....	5
1.1 Composición y estructura del ADN.....	5
1.2 Replicación del material genético.....	7
1.3 Transcripción.....	9
1.4 Traducción o síntesis de proteínas.....	12
1.5 Mutación.....	15
Capítulo 2. Las leyes de Mendel.....	16
2.1 Primera ley de Mendel.....	16
2.2 Segunda ley de Mendel.....	17
2.3 Tercera ley de Mendel.....	18
Capítulo 3. Herencia mendeliana o monogénica.....	19
3.1 Herencia autosómica dominante.....	20
3.2 Herencia autosómica recesiva.....	21
3.3 Herencia mitocondrial.....	22
Capítulo 4. Manifestaciones de la herencia.....	23
4.1 Cariotipo.....	23
4.2 Genotipo.....	24
4.3 Fenotipo.....	25
Capítulo 5. Síndrome de Marfan.....	26
5.1 Definición.....	26
5.2 Etiología.....	27
5.3 Epidemiología.....	27
5.4 Patogenia.....	27
5.5 Diagnóstico diferencial.....	29
Capítulo 6. Manifestaciones sistémicas del síndrome de Marfan.....	30
6.1 Manifestaciones bucales.....	30
6.2 Manifestaciones esqueléticas.....	31
6.3 Manifestaciones cardiovasculares.....	35
6.4 Manifestaciones oculares.....	37
6.5 Manifestaciones pulmonares.....	39
6.6 Manifestaciones tegumentarias.....	41
6.7 Manifestaciones nerviosas.....	41
Capítulo 7. Métodos auxiliares de diagnóstico.....	42
7.1 Criterios de Ghent.....	42
7.2 Estudio de ADN.....	44
CONCLUSIONES.....	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
GLOSARIO.....	50

INTRODUCCIÓN

Sobre la salud de las personas influyen diversos aspectos como el medio ambiente, sus hábitos de vida o su entorno socio sanitario. A estos hay que añadir el componente hereditario, es decir, una tendencia a recibir determinadas enfermedades de los progenitores. Estas enfermedades hereditarias y los pilares básicos para el conocimiento de la forma en la que se transmiten fueron aportados por un monje austríaco, Gregor Mendel, quien dedujo las leyes de la herencia a partir de sus experimentos.

Las Leyes de Mendel son un conjunto de reglas básicas sobre la transmisión por herencia de las características de los progenitores a su descendientes.

En el presente trabajo se hará una revisión bibliográfica sobre la correlación entre los estudios moleculares y caracterización clínica de una de las enfermedades que sigue las leyes de Mendel como lo es el síndrome de Marfan.

El síndrome de Marfán es una enfermedad del tejido conjuntivo que afecta los sistemas cardiovascular, visual y esquelético; es ocasionado por una transmisión de la herencia tipo autosómica dominante debido a la mutación del gen codificador de fibrilina (FBN1).

Se ha descrito hasta el momento una gran variedad de cuadros clínicos asociados con las manifestaciones básicas de la enfermedad que pone de manifiesto su heterogeneidad genética.

Se requiere hacer el diagnóstico diferencial temprano que permita el pronto manejo de los pacientes con síndrome de Marfan y así evitar graves complicaciones.

Capítulo 1

El ADN como material genético.

Las células eucariotas a diferencia de las procariotas cuentan con un núcleo, en él se alberga toda la información genética que se transmite de generación en generación, en el caso de las células somáticas, todas ellas contienen la misma información dentro del ácido desoxirribonucleico (ADN o DNA por sus siglas en inglés).

Las células eucariotas como se mencionó anteriormente, contienen varias macromoléculas, como son los polisacáridos, las proteínas y los ácidos nucleicos. Estas macromoléculas pueden clasificarse como polímeros; es decir, moléculas que tienen una unidad estructural que se repite varias veces. Los polisacáridos se forman por la unión de monosacáridos, las proteínas por la unión de aminoácidos y los ácidos nucleicos por la unión de nucleótidos.

Los ácidos nucleicos son de dos clases:

- a) Ácido desoxirribonucleico o ADN, que tiene como unidad estructural al desoxirribonucleótido o desoxinucleótido.
- b) Ácido ribonucleico o ARN, que tiene al ribonucleótido.¹

1.1 Composición y estructura del ADN

Una molécula de ADN consiste en dos cadenas largas de polinucleótidos. Cada una de estas cadenas de ADN está compuesta por cuatro tipos de subunidades (nucleótidos) y ambas cadenas se mantienen unidas por la acción de enlaces de hidrógeno entre las bases de los nucleótidos.

Los nucleótidos están compuestos por una pentosa, carbohidrato simple de cinco carbonos, a la cual se une uno o más grupos fosfatos y una base nitrogenada.

Para los nucleótidos del ADN la pentosa es desoxirribosa unida a un solo grupo fosfato; la base puede ser adenina (A), citosina (C), guanina (G) o timina (T).

Las bases del ADN interactúan mediante una regla muy sencilla que consiste en que sólo existen dos tipos de pares de bases A-T y G-C.

Se dice que las bases de estas parejas son complementarias. Esto significa que, en cualquier “peldaño “ de la “escalera” en doble hélice, las únicas asociaciones base-base que pueden existir entre las cadenas, sin distorcionar sustancialmente la doble hélice, son A-T y G-C.

La asociación de la A con la T y la G con la C ocurre mediante puentes de hidrógeno. (Fig. 1)

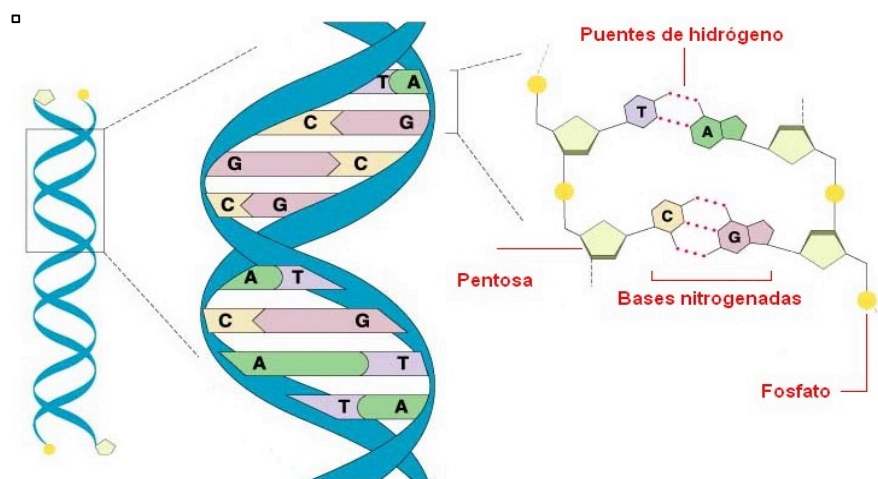


Fig. 1 Esquematación del ADN con sus bases nitrogenadas y su desoxirribosa. tomado de: 18/09/2015 12:17pm <http://hnnncbiol.blogspot.mx/2008/01/acidos-nucleicos.html>

Aunque cada puente de hidrógeno es muy débil, las dos hebras del ADN se mantienen juntas de una manera relativamente estable, debido a la formación de un gran número de puentes.

Es importante que las hebras estén asociadas mediante interacciones débiles, puesto que han de separarse durante la replicación del ADN y durante la transcripción a ARN.^{2,3}

1.2 Replicación del material genético

El ADN tiene la propiedad de dirigir la duplicación de sí mismo, generando copias idénticas gracias al apareamiento según Watson y Crick G-C y A-T. Cuando se dice que todas las células de un organismo tienen la misma información genética o que presentan el mismo número y tipo de cromosomas, en realidad lo que se quiere decir es que la secuencia de las bases en el ADN es idéntica. Como todas las células se originan de divisiones sucesivas del cigoto debe haber algún mecanismo que permita que cada célula tenga una copia idéntica de los cromosomas originales; este proceso es la replicación del ADN.⁴

El primer paso en la replicación consiste en abrir la doble cadena de ADN con la enzima helicasa, esta rompe los puentes de hidrogeno. Así, cada una de las dos cadenas sencillas sirve como base para formar una cadena complementaria.

Se dice que la hebra simple actúa como plantilla o molde sobre la que se construye la hebra complementaria. Cuando la replicación está completa, se forma una nueva molécula bicatenaria idéntica a la original.

Varias enzimas diferentes intervienen en la replicación del ADN. La enzima girasa, desenrolla una pequeña parte de la doble hélice y las proteínas SSB (single-stranded DNA binding proteins o proteínas ligantes de ADN monocatenario) mantiene separadas las hebras. Una enzima más, la ADN polimerasa I, recorre la hebra simple de ADN, añadiendo nucleótidos libres hasta el extremo 3' de la hebra, por lo que la replicación siempre va desde el extremo 5' hasta 3'. Cuando se alude a la orientación de las secuencias en un gen, la dirección 5' se denomina secuencia hacia arriba, y la dirección 3', secuencia hacia abajo. (Fig. 2)

□

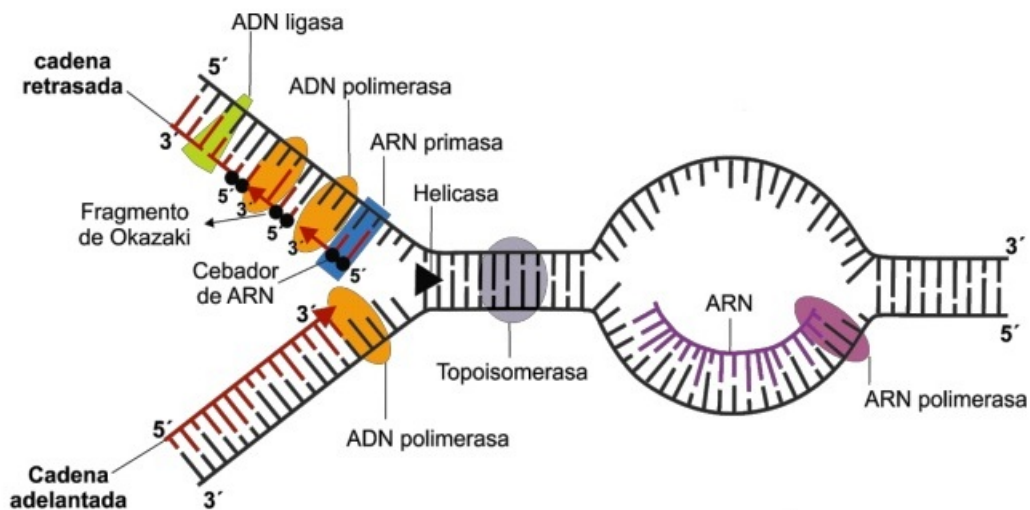


Fig.2 En el esquema se aprecia la burbuja de replicación. Tomado de : <http://static.educatina.com/u/Replicacion%20del%20ADN%20paso%20a%20paso%201%20-Figura%201.jpg> 23/09/2015 3:03pm

Además, de añadir nuevos nucleótidos, la ADN polimerasa realiza una parte del proceso de revisión en el que se comprueba que los nucleótidos recientemente añadidos son realmente complementarios a la base de la plantilla. En caso contrario, el nucleótido se extrae y reemplaza por una base del nucleótido complementario correcto. Este proceso aumenta sustancialmente la exactitud de la replicación del ADN.

Cuando un error de la replicación del ADN no se repara correctamente, se produce una mutación y muchas de estas mutaciones causan enfermedades genéticas.

La velocidad de la replicación del ADN en humanos, de unos 40 ó 50 nucleótidos por segundo, es relativamente lenta en comparación con las bacterias, cuya velocidad es mucho mayor, alcanzando de 500 a 1000 nucleótidos por segundo. Considerando que algunos cromosomas humanos tienen hasta 250 millones de nucleótidos, la replicación requeriría una cantidad de tiempo extraordinaria si se produjera linealmente de un extremo del cromosoma al otro; para un cromosoma de este tamaño, una única ronda de replicación llevaría casi dos meses. Sin embargo, la replicación se inicia en muchos puntos distintos del cromosoma, denominados orígenes de la replicación. Las múltiples separaciones de las hebras de ADN resultantes se llaman burbujas de replicación. Al tener lugar simultáneamente en muchos sitios distintos del cromosoma, el proceso de replicación puede avanzar mucho más rápido.⁵

1.3 Transcripción

La síntesis de proteínas del ARNm lo realiza la ARN polimerasa II, una enzima compleja formada por 8 ó 12 subunidades y que además requiere la participación de un grupo considerable de otras proteínas, llamadas factores de transcripción para realizar el proceso.

Los factores de transcripción pueden ser generales si son necesarios para la transcripción de cualquier gen, mientras que se denominan génico específicos los que hacen falta para un número reducido de genes.

Las señales para el inicio de la transcripción se encuentran en el promotor, segmento de ADN hacia el extremo 5' del gen que está formado por pequeños módulos de seis a ocho nucleótidos y entre los cuales existen determinadas distancias que son importantes para el proceso. (Fig. 3)

El elemento básico del promotor de la ARN polimerasa II es la secuencia de la caja TATA localizada a unos 30 pares de bases hacia el extremo 5' del gen. Un grupo de factores generales de transcripción se une a esta secuencia y permiten la entrada de la ARN polimerasa que aún requiere otros factores generales para poder comenzar la transcripción.

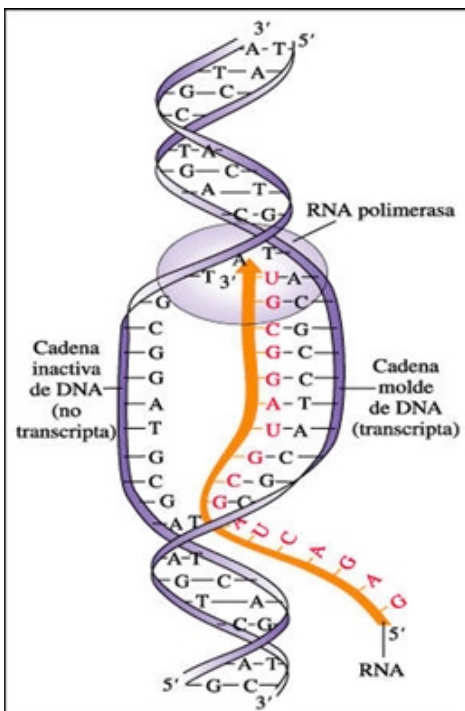


Fig. 3 Formación de la hebra de ARNm.
 Tomado de:
<http://www.porquebiotecnologia.com.ar/index.php?action=cuaderno&opt=5&tipo=1¬e=123>
 23/09/2015 12:50pm

Una vez que este complejo multiproteínico está formado, comienza la transcripción que se detiene rápidamente a menos que la ARN polimerasa sea fosforilada en varios sitios del dominio carboxilo terminal de la subunidad mayor.

La transcripción no ocurre a una velocidad constante, existen pausas que la enzima puede superar y paros o detenciones que requieren de proteínas adicionales llamadas factores de elongación para continuar.

Una señal aún desconocida indica el sitio donde la transcripción debe terminar.

Una vez terminada la síntesis del ARNm se producen modificaciones en la molécula en un proceso conocido como maduración.

Un nucleótido de guanina metilada es añadido al extremo 5' mediante un enlace pirofosfato. Esta estructura conocida como casquete protege al ARNm de la acción de exonucleasas y además es importante para la incorporación a los ribosomas. También el extremo 3' es modificado por la adición de nucleótidos de adenina hasta un número de 250. Esta estructura, conocida como la cola de poli(A) también protege al ARNm de la acción de exonucleasas y sirve para la unión de proteínas específicas en el citoplasma que al parecer juegan un papel importante en la traducción.

Por último son eliminados los intrones en un proceso complejo que requiere el concurso de varios ARN pequeños nucleares y el número considerable de proteínas.

Los intrones son eliminados uno a uno desde el extremo 5' hacia el 3'. Una vez concluido el proceso de maduración el ARNm es transportado hacia el citoplasma a través del complejo del poro nuclear. Una vez en el citoplasma es conservado unido a proteínas hasta el momento de la traducción.

1.4 Traducción o síntesis de proteínas

La traducción genética es en términos bioquímicos el proceso de síntesis de proteínas. La información genética que tanto en el ADN como en el ARNm está en forma de secuencia de bases nitrogenadas pasa ahora al lenguaje de la secuencia de aminoácidos y por eso es el nombre del proceso. Para poder realizar la traducción es necesario la existencia de un código que permita establecer la equivalencia entre la secuencia de bases del ARNm y la secuencia de aminoácidos de las proteínas, ese es el llamado código genético. El código genético está formado por un trío de bases nitrogenadas (llamados codones) que cada uno de ellos codifica para un aminoácido específico. Cuando varios codones significan el mismo aminoácido se dice que son sinónimos.

La existencia de codones sinónimos es un mecanismo que permite atenuar la existencia de mutaciones. Existen un codón de iniciación (que es el AUG) y tres codones de terminación (que son el UGA, UAG y UGG).

Si en el ADN el gen es discontinuo debido a la presencia de los intrones, en el ARNm los codones se encuentran uno a continuación del otro sin ninguna interrupción desde el codón de iniciación hasta el de terminación.

La traducción tiene lugar en los ribosomas que presentan dos subunidades de tamaño desigual. Para la traducción se requiere además el concurso de proteínas no ribosomales que se conocen con el nombre de factores de iniciación, de elongación y de terminación.

Los ribosomas se encuentran en un estado de equilibrio dinámico entre la forma asociada y la disociada. Un factor de iniciación se une a la subunidad menor y otro a la mayor provocando el desplazamiento del equilibrio hacia la

forma disociada. El metionil-ARNt que funciona como iniciador se une a la subunidad menor acompañada de otro factor de iniciación.

Entonces se produce la unión entre el ARNm y la subunidad menor gracias a otro factor de iniciación que esta asociado al casquete.

La subunidad menor recorre el ARNm hasta que el codón de iniciación queda apareado con el anticodón del metionil-ARNt. La iniciación se completa con la incorporación de la subunidad mayor quedando constituido el ribosoma funcional. Se produce entonces la incorporación de un aminoacil-ARNt acompañado de un factor de elongación, la formación del enlace peptídico entre la metionina y el aminoácido entrante, el ribosoma se mueve un codon sobre el ARNm gracias al concurso de otro factor de elongación. Este proceso se repite tantas veces como aminoácidos tengan que ser incorporados a la proteína. (Fig 4)

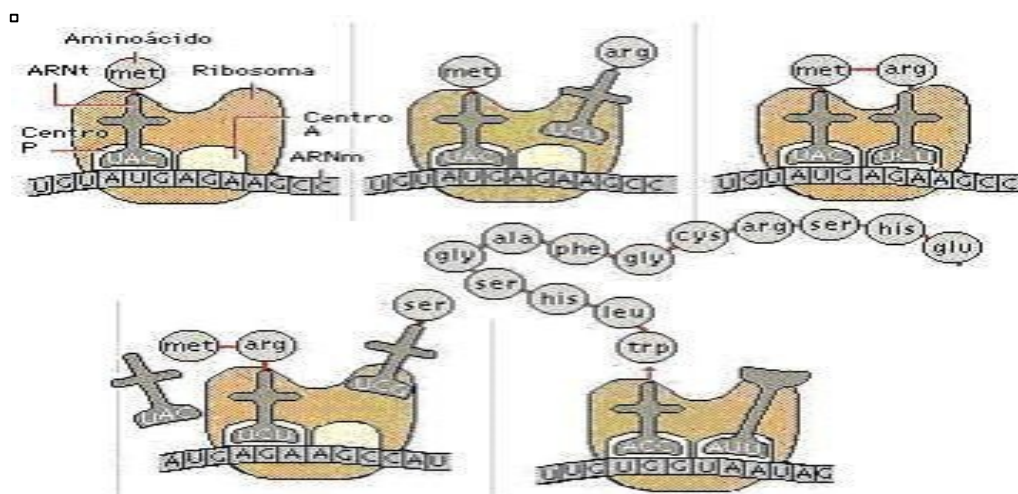


Fig. 4 Síntesis de proteínas. Tomado de: <http://mural.uv.es/somihe/imagenes/1.jpg> 24/09/2015 2:05pm

La aparición en el ARNm de un codón de terminación produce la detención del ribosoma pues no existe ningún ARNt capaz de leer ese codón.

Entonces se produce la incorporación de una proteína conocida como factor de liberación que interactúa directamente con el codón de terminación y produce la liberación de la cadena polipeptídica.

En muchas ocasiones las cadenas polipeptídicas así formadas no son todavía funcionales y requieren de modificaciones postraduccionales para alcanzar su total funcionabilidad. Entre estas modificaciones se encuentran: eliminación de aminoácidos de cualquiera de los dos extremos o de los dos, eliminación de péptidos internos, modificación de aminoácidos, formación de puentes disulfuro, incorporación de grupos protéicos, entre otros.

Muchas proteínas contienen secuencias específicas de aminoácidos que actúan como señales que sirven para dirigirlas hacia el lugar donde van a realizar sus funciones, digamos, el núcleo, las mitocondrias, la membrana plasmática, o para ser segregadas al exterior.

En todos los casos esas señales son reconocidas por otras proteínas que actúan como sistema transportador que las lleva a su destino.

Las proteínas realizan funciones múltiples en el organismo; sirven como soporte o sostén a muchas estructuras, soportan fuerzas de tensión o estiramiento, participan en los mecanismos de contracción y relajación que dan lugar al movimiento, catalizan las reacciones químicas del metabolismo, actúan como receptores que reciben señales internas o externas, funcionan como señales que contribuyen a la regulación de muchos procesos, participan en mecanismos de defensa contra agresores externos, entre otros. Es por eso que cuando se forman las proteínas y éstas realizan sus funciones se está expresando la información que originalmente estaba codificada en la secuencia de bases del ADN. ⁶

1.5 Mutación

El término mutación se refiere tanto al cambio en el material genético como al proceso por el cual ocurre dicho cambio. Un organismo que presenta un nuevo fenotipo es el resultado de la presencia de una mutación y se hace referencia al mismo como mutante. Usado en su sentido histórico repentino y hereditario en el genotipo de un organismo que no puede explicarse por la recombinación de la variabilidad genética preexistente.

Estos cambios genotípicos incluyen cambios en el número cromosómico (euploidia y aneuploidia), cambios manifiestos en la estructura de los cromosomas (aberraciones cromosómicas) y cambios en genes individuales. El término mutación se usa también en un sentido estricto para hacer referencia únicamente a cambios en genes individuales (con la exclusión de cambios en el número cromosómico o la estructura).

Las mutaciones que afectan a las células germinales se transmiten a la descendencia y dan lugar a trastornos hereditarios. Las mutaciones que se originan en las células somáticas no son causa de enfermedades hereditarias, pero si tienen importancia en la aparición de cánceres y algunas malformaciones congénitas.

Las mutaciones pueden ocasionar una delección parcial o completa de un gen o, con más frecuencia, afectar a una base única. Por ejemplo, una base única de un nucleótido se puede cambiar por otra base distinta, lo que se traduce en una mutación puntual. Con menos frecuencia, uno o dos pares de bases se insertan o delecionan del ADN y provocan alteraciones en la pauta de lectura de la cadena del ADN; por eso se llaman mutaciones de la pauta de lectura.^{7,8}

Capítulo 2 Las leyes de Mendel.

Las leyes de la herencia fueron descubiertas por el monje austriaco Gregorio Mendel (llamado padre de la genética) en 1865. Mendel diseñó los experimentos necesarios aplicando el método científico, contó y clasificó los chicharos provenientes de sus cruzamientos. Comparó las proporciones con métodos matemáticos y formuló una hipótesis para explicar estas diferencias.

Él puso en evidencia la función de los genes en la transmisión de los caracteres hereditarios. Los genes, están considerados como la unidad de la herencia y son los responsables de transmitir la información biológica en los seres vivos.

Se comportan de dos formas diferentes, una de ellas con carácter dominante y la otra con carácter recesivo.

2.1 Primera ley de Mendel; principio de la uniformidad

Si se cruzan dos individuos (P) homocigóticos para un solo par de alelos, pero con distinta expresión o fenotipo, todos los descendientes de la primera generación, que se denominarán híbridos F₁, son idénticos (Fig. 5).

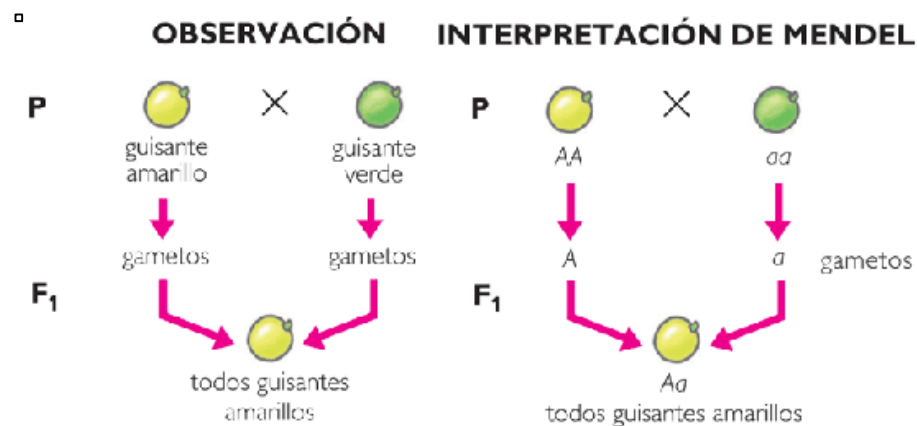


Fig. 5 Primera Ley de Mendel. Tomado de:
https://biologiaygeologia4eso.files.wordpress.com/2011/06/principios_de_mendel05.jpg 10/09/2015 10:59am

Expresado de una forma más clara: cuando se realiza el cruzamiento entre individuos de la misma especie pertenecientes a razas puras, todos los híbridos de la primera generación filial son iguales.

Estos híbridos manifiestan enteramente el carácter de uno de los progenitores (carácter dominante), mientras que el carácter del otro progenitor no se muestra, como si estuviera oculto o desaparecido (carácter recesivo), o bien los híbridos muestran un carácter intermedio entre los dos padres (codominancia).

2.2 Segunda ley de Mendel; principio de la segregación

Al cruzar entre sí los híbridos de la generación F1 se obtienen en la F2 distintos tipos de descendientes, parte de los cuales son como los individuos de P.

Los genes que han constituido pareja en los individuos de la F1, se separan al formarse las células reproductoras de éstos (Fig. 6).

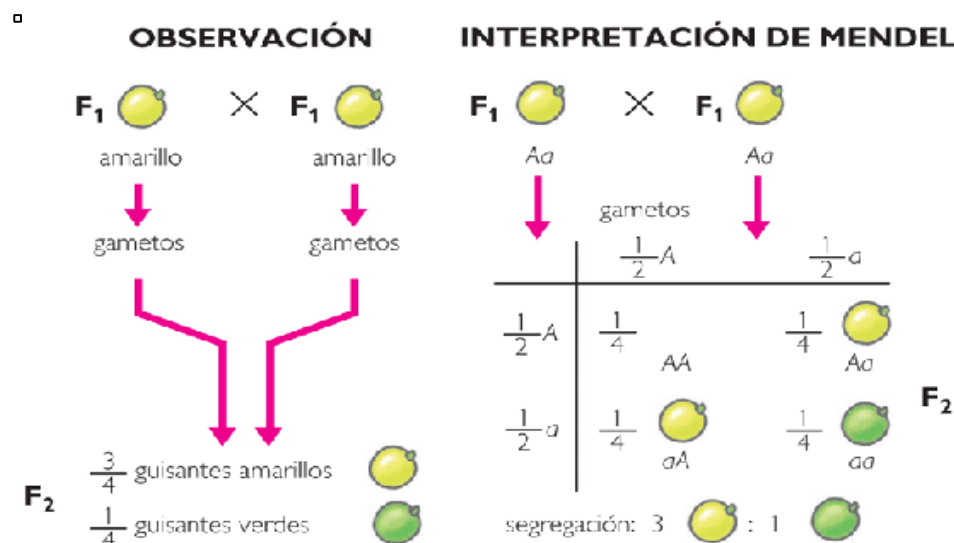


Fig. 6 Segunda ley de Mendel. Tomado de:
https://biologiaygeologia4eso.files.wordpress.com/2011/06/principios_de_mendel05.jpg 10/09/2015 10:58am

2.3 Tercera ley de Mendel; principio de la segregación

Mendel efectuó también cruces con plantas que diferían en dos características a la vez (dihibridismo): por ejemplo, guisantes de semilla lisa y amarilla a un tiempo con otros de semilla verde y rugosa. De esta forma dedujo a partir de los resultados de los cruces la tercera ley, que dice: “ Si se cruzan razas que difieren en uno o más alelos, los alelos son independientes, y siguen las dos primeras leyes de Mendel. Es decir, cada uno de los caracteres hereditarios se transmite a la progenie con total independencia de los restantes “. (Fig. 7).

La proporción obtenida por Mendel fue de 9 plantas de semilla amarilla y lisa; 3 plantas de semilla amarilla y rugosa; 3 plantas de semilla verde y lisa; y 1 planta de semilla verde y rugosa.^{9,10,11}

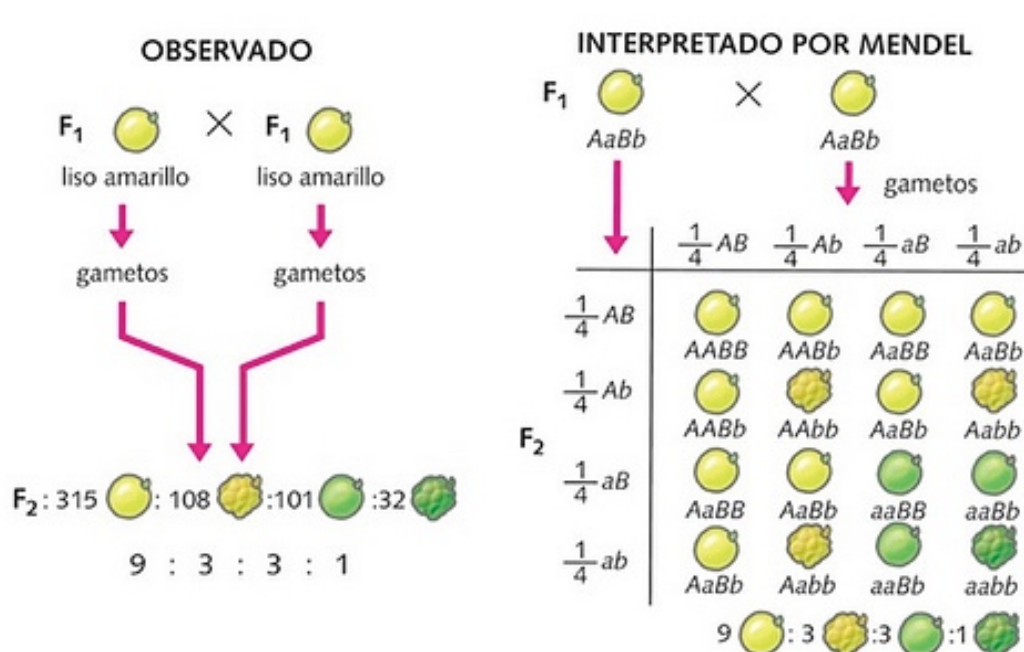


Fig. 7 Tercera Ley de Mendel; Principio del reparto independiente. Tomado de: https://biologiaygeologia4eso.files.wordpress.com/2011/06/principios_de_mendel05.jpg 10/09/2015 10:58am

Capítulo 3

Herencia mendeliana o monogénica.

En honor a Mendel se acuñó el término de herencia mendeliana a los rasgos biológicos transmitidos por un gen.

A principios del siglo XX, la transmisión monogénica, es decir, de caracteres hereditarios determinados por un gen, fue observada en los grupos sanguíneos humanos y en otros rasgos normales, pero también se observó en enfermedades.

En organismos superiores o eucariotes, los genes están contenidos en cromosomas, los seres humanos poseemos 46 cromosomas, 23 de origen materno y 23 de origen paterno, de tal manera que recibimos dos cromosomas iguales de cada uno de los padres y, por consecuencia, recibimos un gen específico para cada característica a partir también de cada uno de nuestros padres. El lugar específico que ocupa cada gen en su cromosoma correspondiente se denomina locus.

Ya que existen genes tanto dominantes como recesivos, hay dos posibles formas alternativas, un gen dominante y otro recesivo, a cada una de ellos se le conoce con el nombre de alelo. Cuando ambos alelos son iguales se dice que el individuo es homocigoto para esa característica. Si ambos genes son diferentes se dice que es heterocigoto. Un gen dominante expresa su efecto aunque el otro sea recesivo. En cambio, los genes recesivos tienen que ser idénticos para manifestar su efecto.

Su localización en autosomas indica que se trata de genes autosómicos, por tal motivo se le denomina herencia autosómica dominante o recesiva según el caso. Dado que la localización de estos genes está en los autosomas y no en los cromosomas sexuales, los rasgos se transmiten independientes del sexo.¹²

3.1 Herencia autosómica dominante

Las características de la herencia autosómica dominante en los seres humanos pueden resumirse de la siguiente manera:

- 1) Hay un patrón vertical en el árbol genealógico, con afectación de múltiples generaciones.
- 2) Los heterocigotos para el alelo mutante tienen un fenotipo anormal.
- 3) Los varones y mujeres están afectados con la misma frecuencia y gravedad.
- 4) Sólo uno de los padres debe estar afectado para que un descendiente tenga riesgo de presentar el fenotipo.
- 5) Cuando una persona afectada forma pareja con una sin el defecto, cada hijo tiene una probabilidad de 50% de heredar el fenotipo anormal, lo cual es válido sin importar el sexo del paciente afectado.

(Fig. 8)

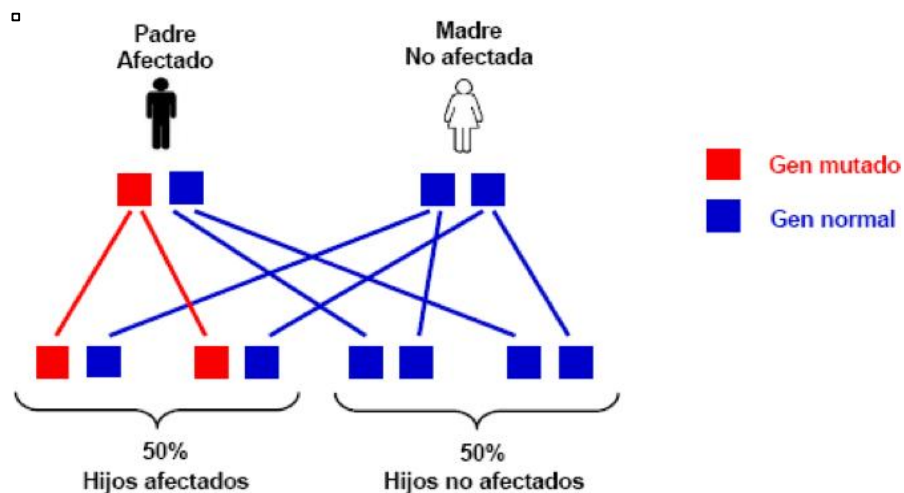


Fig. 8 Patrón de herencia autosómico dominante. Tomado de: <http://www.pgdcem.com/images/autosomico%20dominante.jpg> 24/09/2015 2:50pm

- 6) La frecuencia de casos esporádicos tiene relación positiva con la gravedad del fenotipo .

3.2 Herencia autosómica recesiva

Las características de la herencia autosómica recesiva en los seres humanos pueden resumirse de la siguiente manera:

- 1) Hay un patrón horizontal en el árbol genealógico, con afección de una sola generación
- 2) Los varones y mujeres están afectados con la misma frecuencia y gravedad
- 3) La herencia es de ambos padres, cada uno heterocigoto (portador), y por lo general ninguno está afectado
- 4) Cada hijo de dos portadores tiene una probabilidad de 25% de estar afectado, de 50% de ser portador y de 25% de no heredar alelos mutantes, por lo que dos tercios de todos los descendientes sin manifestación clínica son portadores
- 5) Cuando se aparean dos individuos con el mismo fenotipo recesivo, todos los hijos estarán afectados
- 6) Los sujetos afectados que forman pareja con personas sin afección y no portadores sólo tienen hijos sin el defecto.¹³ (Fig 9)

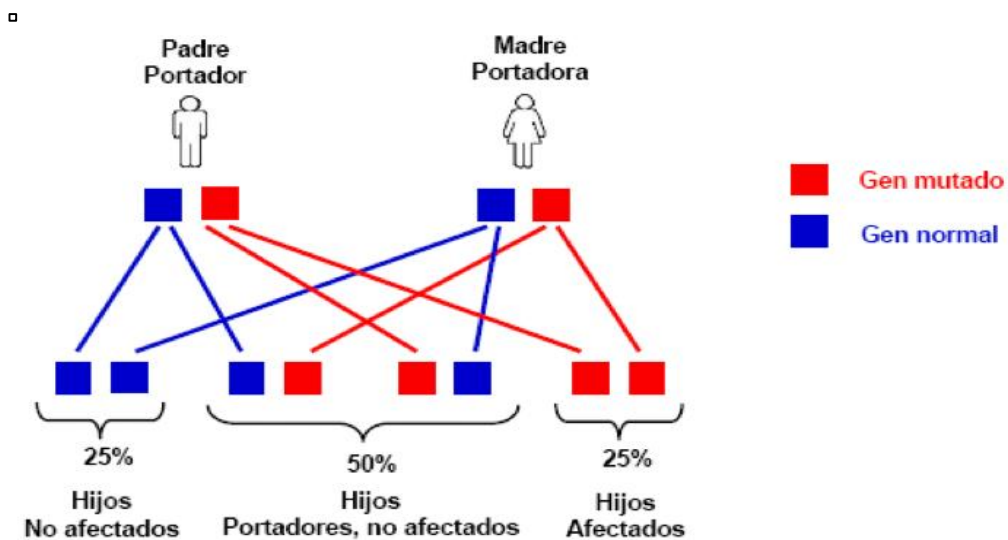


Fig. 9 Patrón de herencia autosómico recesivo. Tomado de: .
<http://www.pgdcm.com/images/autosomico%20dominante.jpg> 24/09/2015 2:51 pm

3.3 Herencia mitocondrial

Todos los tipos de herencia estudiados hasta aquí corresponden a segmentos del ADN nuclear y se guían por las reglas de Mendel. Sin embargo, las células poseen numerosas mitocondrias, cada una de las células posee un diminuto genoma de ADN.

Cualquier expresión de los genes mitocondriales se rige por pautas claramente diferentes de las pautas que rigen la expresión de los genes nucleares.

En primer lugar, los gametos no aportan igualitariamente genes mitocondriales al cigoto porque la porción intermedia del espermatozoide, que lleva las mitocondrias, degenera sin aportarlas al cigoto, mientras que el ovocito presenta una gran cantidad de mitocondrias, que son las únicas que tendrá el cigoto. Por consiguiente, la herencia mitocondrial debe seguirse exclusivamente por la línea materna. En segundo lugar, no se aporta un solo genoma mitocondrial sino varios millares, aunque no todos son iguales, dada la gran frecuencia de mutación. Esta particularidad se denomina heteroplasma, que es la heterogeneidad de los genomas mitocondriales contenidos en las células de un mismo organismo.

A medida que se desarrolla el organismo y aumenta su número de células el genoma de las mitocondrias puede ir cambiando en diferentes tejidos y a distintas edades. Por consiguiente, la población de mitocondrias en un momento dado puede ser diferente en diversos tejidos y la identificación de mutaciones en el genoma mitocondrial debe referirse a una edad y a un sitio determinados.

La tasa de mutación del ADN mitocondrial es 10 veces más elevada que la del ADN nuclear, debido a que los sistemas de reparación de errores en la replicación del ADN son mucho menos sofisticados en las mitocondrias.¹⁴

Capítulo 4

Manifestaciones de la herencia.

Todas las características fisiológicas o patológicas del individuo, son resultado de la interacción entre su estructura genética y el ambiente en que se desarrolla. Para algunas características son más importantes los factores hereditarios y para otras predominan las ambientales.

4.1 Cariotipo

En la especie humana el número normal de cromosomas en el núcleo de las células somáticas es de 46 (serie diploide= $2n$, con 44 autosomas y 2 cromosomas sexuales o gonosomas X-Y), y el de los gametos de 23 (serie haploide = n).

El conocimiento del cromosoma mitocondrial (cromosoma M) hace que algunos autores hablen de 24 cromosomas. La fórmula cromosómica normal es 46,XX en la mujer y 46,XY en el hombre. El cromosoma metafásico, que es el utilizado habitualmente para su estudio, está formado por dos cromátides hermanas (los futuros cromosomas si hubiese continuado la división celular) unidas por el centrómero (representado por la letra c),

que origina un estrechamiento o constricción primaria que lo divide en dos mitades o brazos, cortos (p) y largos (q).

Según la posición del centrómero los cromosomas se clasifican en metacéntricos cuando los brazos cortos y largos son prácticamente iguales, sub-metacéntricos cuando los brazos cortos son la mitad aproximada de los largos y acrocéntricos cuando los cortos casi no son visibles.

El extremo distal de cada cromátide se denomina telómero (tel) y su estructura impide la unión entre sí de los cromosomas y mantiene su integridad. El cromosoma mitocondrial tiene forma circular.

El concepto de cariotipo es: La disposición ordenada de los cromosomas del núcleo de una célula atendiendo al tamaño y forma según la posición del centrómero. Se distribuyen en 22 pares de autosomas homólogos numerados de 1 al 22 y por los cromosomas sexuales X e Y.¹⁵ (Fig. 10)

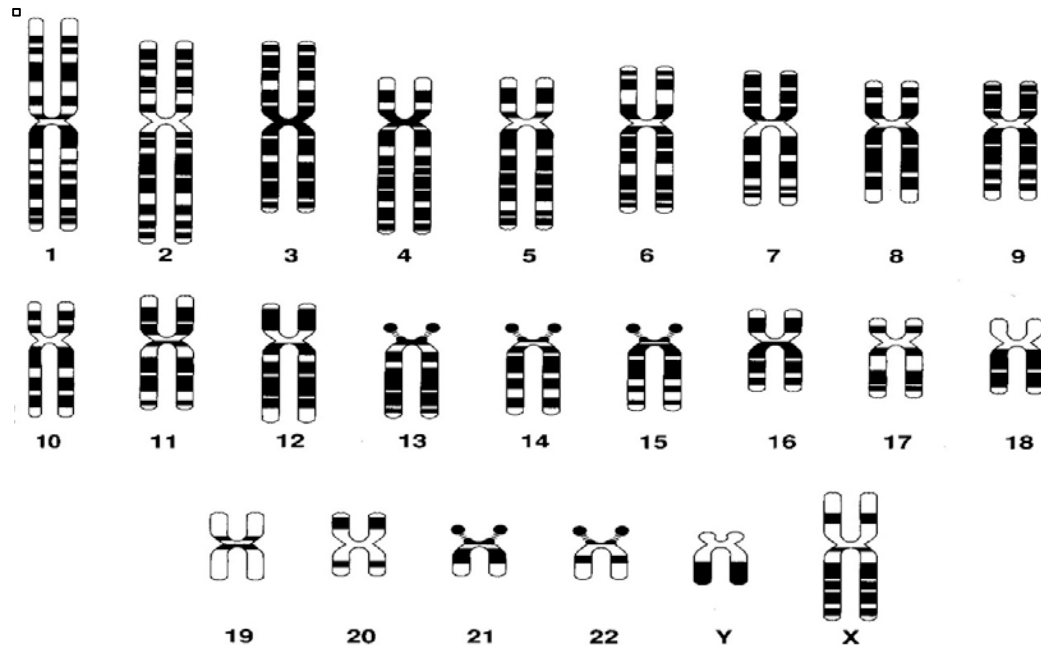


Fig. 10 Cariotipo humano. Tomado de:
http://pendientedemigracion.ucm.es/info/genetica/AVG/practicas/cariotipo/Cario_archivos/dio2.jpg 24/09/2015 3:00pm

4.2 Genotipo

El genotipo se refiere a la información genética que posee un organismo en particular, en forma de ADN. Normalmente el genoma de una especie incluye numerosas variaciones o polimorfismos en muchos de sus genes.

El genotipado se usa para determinar que variaciones específicas existen en el individuo.

El genotipo, junto con factores ambientales que actúan sobre el ADN, determina las características del organismo, es decir, su fenotipo. De otro modo, el genotipo puede definirse como el conjunto de genes de un

organismo y el fenotipo como el conjunto de rasgos de un organismo. Por tanto, los científicos y los médicos hablan a veces por ejemplo del genotipo de un cáncer particular, separando así la enfermedad del enfermo.

4.2 Fenotipo

Se denomina fenotipo a la expresión del genotipo en función de un determinado ambiente.

Los rasgos fenotípicos cuentan con rasgos tanto físicos como conductores. Es importante destacar que el fenotipo no puede definirse como la "manifestación visible" del genotipo, pues a veces las características que se estudian no son visibles en el individuo, como es el caso de la presencia de una enzima.

Un fenotipo es cualquier característica o rasgo observable de un organismo, como su morfología, desarrollo, propiedades bioquímicas, fisiología y

comportamiento. La diferencia entre genotipo y fenotipo es que el genotipo se puede distinguir observando el ADN y el fenotipo puede conocerse por medio de la observación de la apariencia externa de un organismo.¹⁶

(Fig 11)

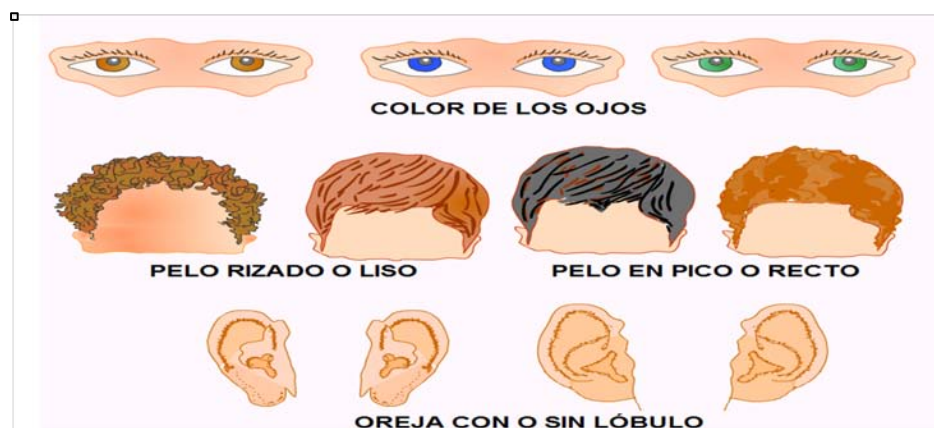


Fig. 11 Diferentes rasgos fenotípicos en el humano. Tomado de: https://encryptedtbn1.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQIOi7TDCAG4_pkoQyZ5vSZhpD_5gUTGSC4mqSLZ8jft9xocN85Jw 24/09/2015 3:23pm

Capítulo 5 Síndrome de Marfan

5.1 Definición

El síndrome de Marfan está caracterizado por una alteración genética hereditaria con carácter autosómico dominante que afecta al tejido conjuntivo y que lo padece un indeterminado número de personas.

Se asocia con anomalías en los sistemas cardiovascular, esquelético y ocular.¹⁷

5.2 Etiología

El síndrome de Marfan se debe a mutaciones en el gen FBN1, el cual se localiza en el brazo largo del cromosoma 15, concretamente en la región 21.1 denominada 15q 21.1. El gen FBN1 codifica para la molécula de fibrilina.

La consecuencia funcional de la mutación es la producción de proteína anormal que obstaculiza la función normal de la fibrilina. Se interfiere la organización normal de la microfibrilla provocando cambios en la integridad, longitud y/o propiedades físicas de las fibras elásticas que forman parte del tejido de sostén.

Como la fibrilina está involucrada en la producción, organización, acumulación y/o ensamblaje de las fibras microfibrilares del tejido conjuntivo y éstas son componentes estructurales de varios tejidos, incluyendo la capa media de la aorta, válvulas cardíacas, tendones, articulaciones, ligamento suspensorio del cristalino, la córnea, el periostio, el pericondrio, la piel, los pulmones y la duramadre; el pleiotropismo que acompaña a esta enfermedad, tiene un rango de expresividad clínica bastante variable.¹⁸

5.3 Epidemiología

La prevalencia mundial estimada del síndrome de Marfan es de 1 por cada 5,000 habitantes. Aproximadamente el 75% de los casos reportados son de carácter autosómico dominante, el resto se trata de casos de mutaciones esporádicas, surgiendo de mutaciones nuevas en las células germinales de los progenitores.¹⁹

5.4 Patogenia

El síndrome de Marfan se debe a un defecto hereditario de glucoproteína extracelular llamada fibrilina 1.

La fibrilina es el principal componente de las microfibrillas de la matriz extracelular. Estas fibrillas aportan un andamiaje sobre el cual se deposita tropoelastina para formar las fibras elásticas.

Aunque las microfibrillas se distribuyen de forma amplia por el cuerpo, son especialmente abundantes en la aorta, ligamentos y zónulas ciliares que dan soporte al cristalino; estos tejidos son los más afectados en estas enfermedad.

La fibrilina existe en dos formas homólogas, la fibrilina 1 y la fibrilina 2, que se codifica en genes separados, FBN1 y FBN2, localizados en los cromosomas 15q21.1 y 5q23.31, respectivamente.

Las mutaciones de FBN1 son la base del Síndrome de Marfan, mientras que las mutaciones del gen FBN2 relacionado son menos frecuentes y originan la aracnodactilia contractual congénita, un trastorno autosómico dominante caracterizado por malformaciones esqueléticas.

El análisis mutacional ha demostrado más de 600 mutaciones diferentes del gen FBN1 en individuos con síndrome de Marfan.

La mayor parte son mutaciones de sentido erróneo que determinan la producción de una fibrilina 1 anormal.

Aunque muchas de las manifestaciones del síndrome de Marfan se pueden explicar por cambios en las propiedades mecánicas de la matriz extracelular secundarias a estas alteraciones en la fibrilina, muchas otras, como el sobrecrecimiento óseo, no se pueden explicar por cambios en la elasticidad tisular.

Estudios recientes indican que la pérdida de microfibrillas puede dar lugar a una activación anormal y excesiva del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), dado que las microfibrillas normales secuestran TGF- β , controlando, de este modo, la biodisponibilidad de esta citocina. El exceso de transmisión de señales mediante TGF- β tiene efectos negativos sobre el desarrollo del músculo liso vascular y la integridad de la matriz extracelular.

Esta hipótesis viene apoyada por dos conjuntos de observaciones. En primer lugar, en un pequeño número de individuos con características clínicas de síndrome de Marfan (SMF2), no se identifican mutaciones en FBN1, pero sí en los genes que codifican los receptores para TGF- β . En segundo lugar, en los modelos murinos de síndrome de Marfan generado por mutaciones de FBN1, la administración de anticuerpos frente a TGF- β evita las alteraciones en la aorta y las válvulas mitrales. Parece que los ensayos parecidos en humanos son prometedores.²⁰

5.5 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras enfermedades genéticas que comprometen el tejido conectivo y enfermedades metabólicas que presentan algunos hallazgos clínicos semejantes pero presentados en forma aislada.

Tabla 1. Condiciones que se superponen con el síndrome de Marfan.
Tomado de: www.marfan.org/download/file/fid/2718 22/09/2015 7:49pm

<i>Condiciones que se superponen con el síndrome de Marfan</i>			
Condición	Superposición con el Síndrome de Marfan	¿Mutación en FBN1?	Mutaciones en otros genes.
Síndrome de Beals	Prolapso de la válvula mitral; hallazgos esqueléticos.	No	FBN2
Síndrome vascular Ehlers-Danlos	Hallazgos esqueléticos y en la piel; aneurisma aórtico/desgarre (solo en tipos seleccionados).	No	COL3A1
Disección y aneurisma aórtico torácico familiar	Agrandamiento/desgarre aórtico; hallazgos esqueléticos variables.	Por lo general no	ACTA2, MYH11, MYLK, PRKG1
Homocistinuria	Prolapso de la válvula mitral; dislocación del cristalino; hallazgos esqueléticos y de la piel.	No	Varios
Síndrome de Loeys-Dietz	Aneurisma aórtico/rasgadura; hallazgos esqueléticos y de la piel.	No	TGFBR1, TGFBR2
Síndrome de ectopia del cristalino	Dislocación del cristalino del ojo; hallazgos esqueléticos.	Si	ADAMTS4L
Fenotipo MASS	Prolapso de la válvula mitral; miopía; agrandamiento aórtico extremo; hallazgos esqueléticos y de la piel.	Al menos algunas veces	No se conoce
Síndrome de Shprintzen-Goldberg	Agrandamiento aórtico; hallazgos esqueléticos y de la piel.	Poco común	SKI
Síndrome de Stickler	Características del ojo; algunos hallazgos esqueléticos.	No	COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1, COL9A2.

Capítulo 6

Manifestaciones sistémicas del síndrome de Marfan.

6.1 Manifestaciones bucales

El tejido conjuntivo está presente en todo el esqueleto, incluyendo los huesos de la cara y boca.

Aunque no hay evidencia que la gente con síndrome de Marfan puedan ser más susceptibles a caries o enfermedad periodontal que la generalidad; hay algunos cambios en los huesos de la cara y boca que son más prevalentes.

Estos son:

- Paladar en ojival; alteración del paladar duro que consistente en la elevación de su parte central con un marcado arqueamiento de las laterales. Esto también puede ocasionar una mordida cruzada posterior.
- Hipoplasia maxilar; es una falta de desarrollo del hueso maxilar. Esta condición puede dar a la mitad de la cara una apariencia hundida, y hace que la mandíbula sobresalga incluso si es anatómicamente normal. El tamaño reducido de la maxila puede conducir al apiñamiento dental.
- Presentan dolicocefalia que es la forma del cráneo cuando está alargado de delante atrás; la mayor longitud es superior en un cuarto a la mayor anchura.
- La maloclusión esquelética clase II es común de los marfanos, debido a la mandíbula retrógnata.
- Pueden también ser evidentes los problemas de la articulación temporomandibular (ATM). La ATM es la articulación que vincula la mandíbula con el cráneo. Una articulación deforme o unos ligamentos relajados pueden ser causa de una serie de problemas conocidos como Síndrome de la ATM. Los pacientes con síndrome de Marfan son más propensos a padecerlo.

- Periodontitis crónica; El agente causal principal de la enfermedad periodontal es la placa bacteriana, que induce daño progresivo al tejido. En presencia de susceptibilidad a la enfermedad periodontal debido a desórdenes del tejido conectivo tales como el síndrome de Marfan, el papel de la placa bacteriana se discute.

La periodontitis en el síndrome de Marfan se manifiesta en forma crónica y severa con los patrones de la resorción horizontal y vertical del hueso. La movilidad dental se ha demostrado ser debido a la periodontitis y no es atribuible a la condición primaria del síndrome.^{21,22}

6.2 Manifestaciones esqueléticas

El síndrome de Marfan con frecuencia causa problemas en los huesos y las articulaciones de quien lo sufre. Con frecuencia se refiere a estos problemas como “características esqueléticas”.

Esto sucede cuando los huesos crecen demasiado largos o cuando los ligamentos (el tejido conjuntivo que sostiene a las articulaciones en su sitio) se estiran, como ligas que pierden elasticidad. Muchas personas con síndrome de Marfan tienen más de una característica esquelética. Muy pocas tienen todas las características.

1) Cuando los huesos crecen demasiado largo:

Es posible que su pecho se hunda, pectus excavatum (Fig. 12.) o que sobresalga ,pectus carinatum, o pecho de paloma (Fig. 13.). Esto sucede cuando las costillas crecen demasiado largas.



Fig. 12. a) Pectus excavatum. Tomado de:
http://www.marloscoelho.com.br/galeria_popup.php 24/09/2015 3:36pm

Fig. 13. b) Pectus carinatum. Tomado de:
<https://www.ucdmc.ucdavis.edu/pediatricheartcenter/pectus-correction.html>
24/09/2015 3:37pm

Sus brazos, piernas, dedos de manos (aracnodactilia) y pies pueden ser muy largos y delgados (Fig. 14).



Fig. 14 Extremidades largas y delgadas, características del síndrome de Marfan. Tomado de:
<http://enfermedadesextraordinarias.blogspot.mx/2013/02/consultasespecializadas.html> 24/09/2015 3:43pm

Esto se puede medir y comprobar de las siguiente manera:

- Cuando estira los brazos abiertos y la medida de la punta del dedo de una mano hasta la punta del dedo de la otra mano es mayor que su estatura. (Fig. 15).
- Rango superior a inferior reducido. Es decir cuando el largo de su torso, de los hombros hasta las piernas, es mucho más corto que el largo de sus piernas.
- Signo de la muñeca positivo. Cuando el pulgar y el dedo meñique se juntan al rodear la muñeca del otro brazo. (Fig 15)

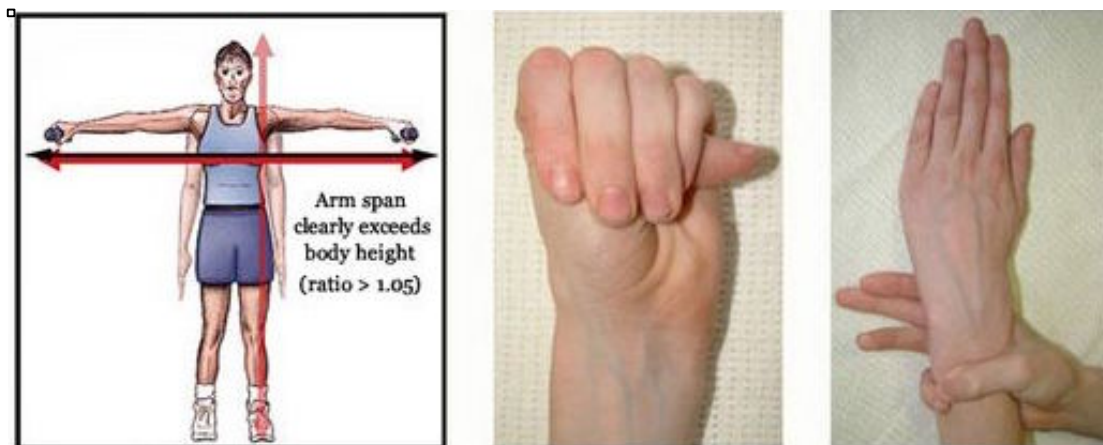


Fig. 15 Signo de la muñeca positiva. Tomado de <http://www.handresearch.com/diagnostics/marfansyndromehandtest.htm#.UhPK5rQtdjY.facebook> ook 24/09/2015 3:43pm

2) Cuando los ligamentos están estirados y sueltos:

- Puede tener muy bajo el arco del pie (pie plano) o demasiado alto (pie cavo).
- Es posible que su columna vertebral se curve hacia un lado (escoliosis) o hacia adelante (cifosis). Los huesos de su columna (vertebras) pueden deslizarse unos sobre otros (espondilolistesis). Esto sucede con más frecuencia en la parte inferior de la columna. (Fig. 16)



Fig. 16 Diferentes curvaturas de la columna vertebral.
Tomado de: <https://princinico.wordpress.com/que-es-la-cifoescoliosis/> /24/09/2015 4:13pm

- Puede ser que tenga movimientos adicionales (hipermovilidad) en las manos y muñecas. Es posible que sus rodillas, caderas, hombros u otras articulaciones se deslicen fuera de sitio (dislocación).
- Puede tener dedos de los pies en forma de garra o martillo (un doblez anormal de los dedos de los pies).²³ (Fig. 17)



Fig.17 Algunas de las características clínicas observables del síndrome de Marfan como hiper movilidad, dislocación y pies de garra.
Tomado de: <http://es.slideshare.net/noeliaedith/los-sindromes-mas-comunes-38796740> 24/09/2015 4:13pm

6.3 Manifestaciones cardiovasculares

Las personas con el síndrome de Marfan corren el riesgo de tener serios problemas que involucren al sistema cardiovascular, incluyendo los siguientes:

- Prolapso de la válvula mitral: anomalía de la válvula localizada entre la aurícula (atrio) izquierda y el ventrículo izquierdo del corazón que causa un flujo sanguíneo retrógrado desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda. (Fig. 18)

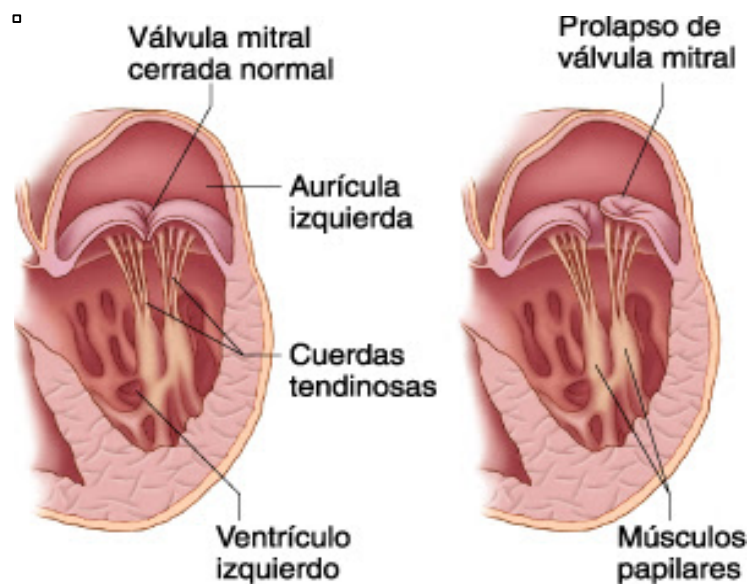


Fig. 18 Esquematación de una válvula mitral normal y otra con prolapso. Tomado de:
http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=prolapso+da+valva+mitral&lang=3
 24/09/2015

- Arritmia (o disritmia) - latido cardíaco rápido, lento o irregular.
- Dilatación aórtica - escape hacia atrás de sangre proveniente de la aorta, a través de una válvula aórtica debilitada, y hacia el ventrículo izquierdo, resultando en una presión en el corazón izquierdo y un flujo sanguíneo inadecuado hacia el cuerpo. (Fig. 19)

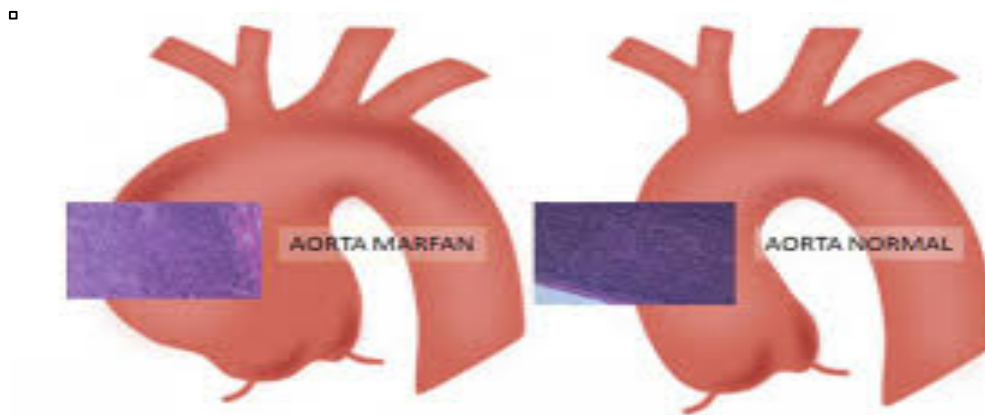


Fig. 19 Comparación de la aorta con dilatación junto con una aorta normal. Tomado de: <http://www.catalunyavanguardista.com/catvan/investigacion-sobre-el-sindrome-de-marfan/> 24/09/2015 4:35pm

- Disección aórtica - debilitamiento de las capas interiores de la aorta, lo cual puede generar lágrimas en la pared aórtica y escape de sangre hacia el tórax o el abdomen; una emergencia médica.²⁴ (Fig. 20)

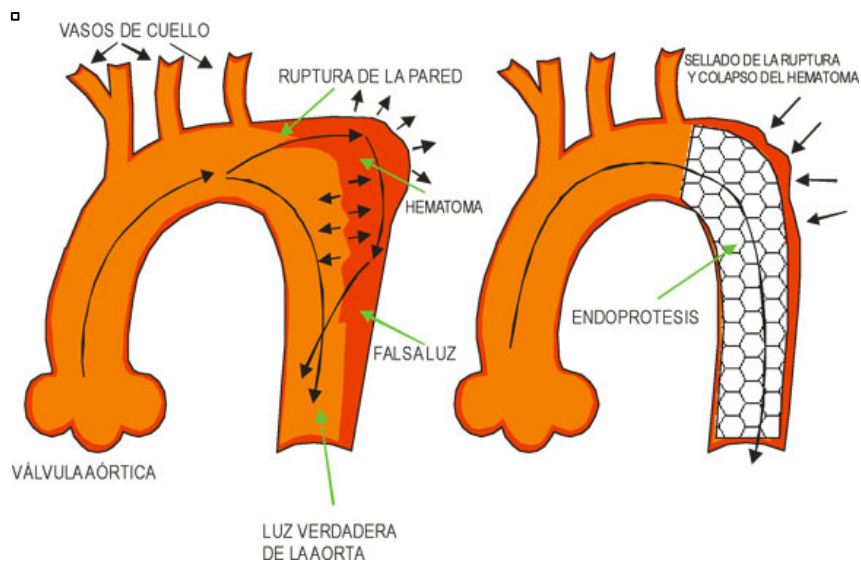


Fig. 20 Esquematización de la disección aórtica. Tomado de: <http://emecolombia.foroactivo.com/t1272-analisis-de-la-historia-clinica-por-maira-camelo-cod-102102011> 24/09/2015 4:41pm

6.4 Manifestaciones oculares

- Ectopia Lentis: Es el desprendimiento del cristalino como resultado de un ligamento suspensor laxo. (Fig. 21). Se encuentra del 50 al 80% en los pacientes con síndrome de Marfan de manera bilateral y simétrica. Se detecta al nacimiento pero se observa entre los 10 y 14 días de edad. Con una progresión de la infancia temprana al inicio de la pubertad. En el 75% de los casos el desplazamiento es hacia arriba donde las fibras zonulares permanecen intactas permitiendo el acomodo normal. El desplazamiento hacia el interior ocasiona glaucoma.



Fig. 21 Principios de glaucoma como consecuencia de la ectopia lentis. Tomado de:
<https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcSuFHfBXbfHRHbH92tcU8qrGwGEHGPLxQrhLrFxBsNo0QsuPDfgg>
 24/09/2015 5:27pm

- Córnea aplanada: El incremento del diámetro corneal da una apariencia de megalocórnea, donde el radio de la curvatura puede observarse en la queratometría que muestra el aplanamiento de la córnea. El grado de reducción de la curvatura se correlaciona con la presencia de ectopia lentis. (Fig. 22)

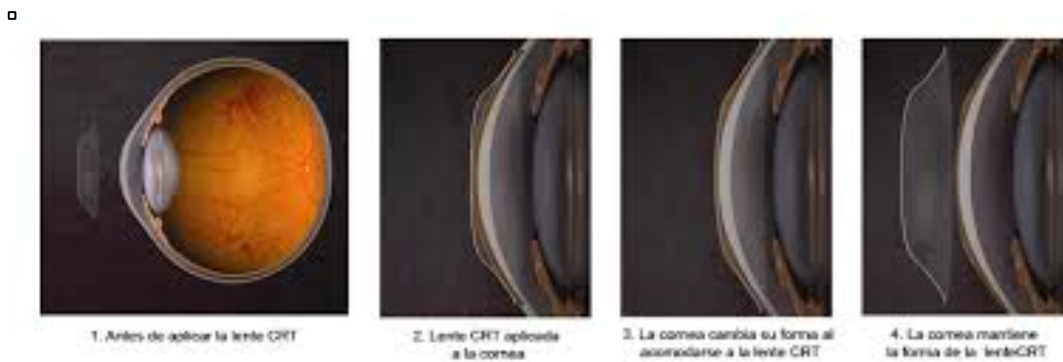


Fig. 22 Córnea aplanada, vista de perfil. Tomado de:
<http://www.mamblonaopticos.com/ortok.php> 24/09/2015 5:34pm

- Hipoplasia del iris: La hipo-pigmentación de la placa epitelial posterior del iris permite la trans iluminación en un 10%. Existe dificultad para la dilatación de la pupila, ocasionada por la hipoplasia de los musculos ciliares. (Fig 23)



Fig. 23 Zonas con hipo-pigmentación del iris.
Tomado de :
https://encryptedtbn1.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcTD6lbH_raev3FvGekmnkLCVCZXdSKC3gDHVoRWVbckfH9rbMB 24/09/2015 5:49pm

- Alteraciones morfológicas del glóbulo ocular: El crecimiento axial sobre los 25mm produce miopía, sobre todo en las primeras dos décadas de la vida, el crecimiento del glóbulo ocular contribuye al adelgazamiento del corioide, micropaquia (trastorno visual en lo que los objetos se ven más pequeños de lo aparente) y esclerótica azul.²⁵ (Fig. 24)

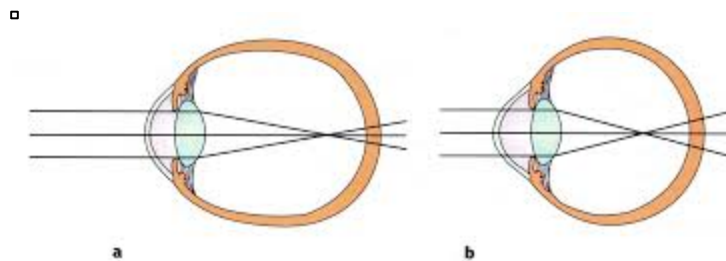


Fig. 24 a) Crecimiento axial del glóbulo ocular b) Globo ocular normal. Tomado de: <http://www.esvision.es/miopia-magna/> 24/09/2015 5:45pm

6.5 Manifestaciones pulmonares

Hay características específicas del Síndrome de Marfan que pueden afectar a los pulmones. Las deformidades de la pared torácica pueden restringir la función pulmonar. Los espacios aéreos aumentados en los pulmones y las vías aéreas disfuncionales también pueden causar problemas respiratorios, tales como:

- El neumotórax: Es la presencia de aire en la cavidad pleural. (Fig. 25) Debido al defecto en el tejido conectivo, el hábito estatural alto y la frecuencia de las deformidades de la caja torácica incrementa el riesgo de presentar neumotórax espontáneo, aunque su frecuencia es baja en un 4.4% de los caso. La capacidad vital pulmonar se reduce considerablemente en todos los pacientes con síndrome de Marfan, inclusive los que no presentan deformaciones torácicas, lo que añade un riesgo significativo durante la anestesia.

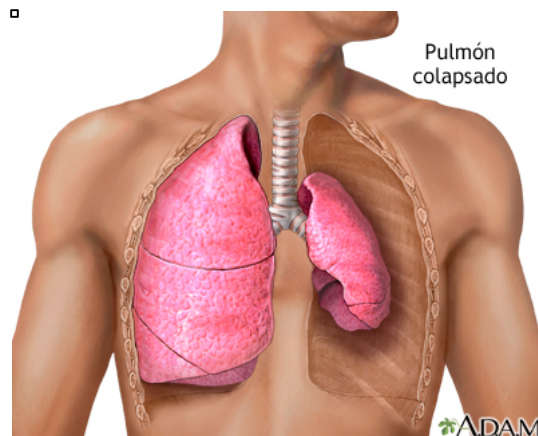


Fig. 25 Comparación de un pulmón normal y otro colapsado. Tomado de: 24/09/2015 6:14pm
<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/images/ency/fullsize/19589.jpg> 24/09/2015 6:14pm

- El enfisema: Es el resultado de la pérdida de las paredes alveolares y el agrandamiento de los espacios aéreos, (Fig. 26) causa obstrucción e inflamación. Aproximadamente el 10 al 15% de las personas con síndrome de Marfán tienen enfisema, pero probablemente éste es subdiagnosticado (diagnosticado en menor proporción que la realidad). Es la predisposición estructural de los pulmones de los pacientes con síndrome de Marfán a quien probablemente deba culparse.^{26, 27} □

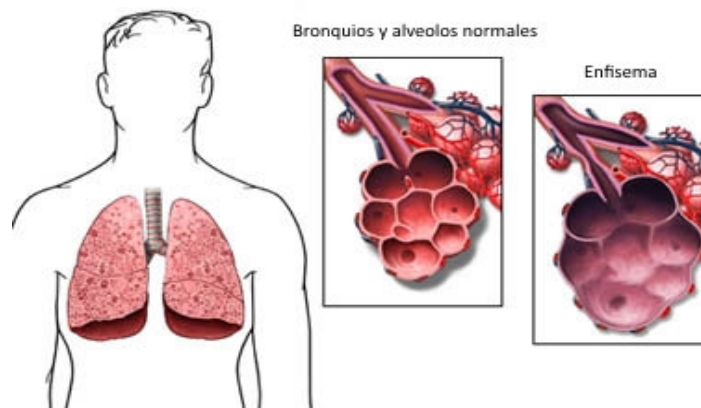


Fig. 26 Esquematización del enfisema pulmonar.
Tomado:<http://cancerpulmonar.org/wpcontent/uploads/2015/05/enfisema.jpg> 24/09/2015 6:16pm

6.6 Manifestaciones tegumentarias

- Estrías atróficas: La relación con el tejido conjuntivo lleva al incremento de la frecuencia de estrías por distensión en el 24% de los casos que se incrementan durante la pubertad y se ubican principalmente en los hombres, región lumbar y las piernas.²⁸

6.7 Manifestaciones nerviosas

- Ectasia dural: Ésta sucede porque la duramadre no es capaz de contener la presión del líquido espinal, siendo más frecuente en la zona inferior de la columna lumbar y sacra. Los síntomas incluyen dolor dorsal bajo y parestesias en miembros inferiores. Aunque los síntomas pueden ser comunes a otras patologías, la ectasia dural puede ser detectada por tomografía computarizada o resonancia magnética.²⁹ (Fig.27)



Fig. 27 Resonancia magnética de la ectasia dural. Tomado de:
<http://www.cmaj.ca/content/182/13/1448/F1.large.jpg> 24/09/2015

Capítulo 7

Métodos auxiliares diagnóstico

La evaluación del diagnóstico debe hacerse por médicos experimentados en el tratamiento de este síndrome.

La evaluación debe incluir:

- Historia médica y familiar detallada.
- Examen médico completo.
- Examen detallado de los ojos realizado por un oftalmólogo que use una lámpara de hendidura para observar la subluxación de los cristalinios, después de haber dilatado totalmente la pupila.
- Electrocardiograma y un ecocardiograma para observar si está afectado el sistema cardiovascular, que frecuentemente no es evidente en un examen físico.
- Radiografía de tórax, para evaluar los pulmones y para revisar la curvatura de la columna.

Esta serie de pasos son muy importantes, no solo para llegar al diagnóstico sino para detectar problemas que requieren un control inmediato o tratamiento a largo plazo.³⁰

7.1 Criterios de Ghent

El diagnóstico del síndrome de Marfan se basa en criterios definidos clínicos (nosología de Ghent), señalados por la opinión de expertos internacionales para facilitar el reconocimiento preciso de este síndrome de aneurisma genética y para mejorar la gestión y el asesoramiento del paciente.

Estos criterios de Ghent, que comprende un conjunto de manifestaciones mayores y menores en los diferentes sistemas del cuerpo, han demostrado que funciona bien ya que con la mejora de las técnicas moleculares, la confirmación del diagnóstico es posible en más del 95% de los pacientes.³¹

Tabla 2. Criterios de Ghent. Tomado de:
http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol84_2_12/c017212.gif 23/09/2015 12:13pm

	Criterios mayores	Criterios menores
Sistema esquelético	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pectus carinatum. 2. Pectus excavatum que requiera cirugía. 3. Relación brazada/talla. 4. Signos de la muñeca o pulgar positivos. 5. Escoliosis o espondilolistesis. 6. Desplazamiento medial del maleolo medial, causante de pie plano. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pectus excavatum no quirúrgico. 2. Hipermovilidad articular. 3. Paladar ojival con apiñamiento dental. 4. Facie (Dolicocefalia, hipoplasia malar, retognatia)
Sistema ocular	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ectopia Lentis. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Córnea plana. 2. Longitud axial incrementada del globo ocular. 3. Hipoplasia del iris.
Sistema cardiovascular	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dilatación de la aorta ascendente. 2. Disección de la aorta ascendente. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prolapso de la válvula mitral 2. Arritmia o disritmia
Sistema Pulmonar	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neumotórax espontáneo 2. Enfisema
Sistema tegumentario	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estrías atróficas
Sistema nervioso	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ectasia dural 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno.
Historia familiar/genética.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Familiar de primer grado con SM 2. Presencia de mutación FBN1 que cause SM 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno.

Para el diagnóstico de síndrome de Marfan en pacientes sin antecedentes familiares de enfermedad deben estar involucrados dos sistemas que reúnan criterios mayores y al menos la afectación de un tercer órgano/sistema. En pacientes con historia familiar de síndrome de Marfan solo se requiere un criterio mayor, con datos que sugieran afectación de un segundo sistema.

7.2 Estudio genético

La mayor parte de las enfermedades genéticas son hereditarias, esto es pueden transmitirse de padres a hijos. Algunas se heredan entre los miembros de una familia durante varias generaciones.

Otras por el contrario, surgen de forma súbita en la familia debido a la aparición de una mutación espontánea (mutación de novo). Se han identificado alrededor de 6.000 enfermedades genéticas de las cuales en la tercera parte se conoce el gen responsable de la enfermedad.

El estudio genético de una determinada enfermedad consiste en identificar la mutación en el gen responsable de la enfermedad. En algunos casos, las mutaciones son tan grandes que se pueden detectar al observar los cromosomas al microscopio (cariotipo). Pero normalmente las mutaciones afectan a una única letra (nucleótido). Para identificar estas mutaciones es necesario utilizar técnicas más complejas de análisis del ADN que consisten en la secuenciación del gen correspondiente, esto es determinar la identidad de cada una de las letras que componen la frase.

Para realizar el análisis genético es necesario el ADN del paciente sometido a estudio, obtenido a partir de sangre periférica.³²

CONCLUSIONES

Las leyes de Mendel explican y predicen cómo van a ser las características de un nuevo individuo, partiendo de los rasgos presentes en sus padres y abuelos. Los caracteres se heredan de padres a hijos, pero no siempre de forma directa, puesto que pueden ser dominantes o recesivos. Los caracteres dominantes se manifiestan siempre en todas las generaciones, pero los caracteres recesivos pueden permanecer latentes, sin desaparecer, para surgir y manifestarse en generaciones posteriores.

El síndrome de Marfan sigue un patrón de herencia autosómico dominante, lo que significa que con una sola copia del gen alterado es suficiente para causar la enfermedad, por tanto, los hijos de una persona con este síndrome tienen un 50% de probabilidades de heredar la mutación y por tanto padecer la enfermedad.

Alrededor de un 20-25% de los casos de síndrome de Marfan están causados por una mutación espontánea, es decir, los padres no padecen el síndrome ni existen antecedentes familiares sino que la mutación se ha formado de manera espontánea.

El diagnóstico del síndrome de Marfan se establece mediante criterios clínicos, (criterios de Ghent) que incluyen la observación y estudio de características físicas específicas e historia familiar.

A pesar del descubrimiento de las mutaciones causales (gen FBN1), el diagnóstico de síndrome de Marfan es problemático debido a la extrema variabilidad en su presentación clínica, ausencia de características

patognomónicas y alteraciones fenotípicas comunes con otros trastornos hereditarios del tejido conectivo.

Las pruebas genéticas pueden ser útiles para el diagnóstico y confirmación del diagnóstico en familias con otros miembros en riesgo.

No existe una cura para el síndrome de Marfan, pero los avances en la prevención y tratamiento de los síntomas derivados ha mejorado mucho la expectativa de vida, que es de aproximadamente 70 años. Este tipo de trastorno, debido a que afecta a múltiples órganos, debe de ser tratado por un equipo multidisciplinario de médicos especialistas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jimenez L. F., Merchant H. *Biología Celular y Molecular*. 1º edición. México. Pearson educación, 2013. pp 912
2. Alberts B, Bray D, Hopkin K y col. *Introducción a la Biología Ceular*. 2º edición. Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana. 2011, pp 900
3. Griffiths A., Gelbart, W. M., Miller, J. H., Lewontin R. C. *Genética Moderna*. 7º edición. España. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2002. Pp 704
4. Lisker R., Zentella A., Grether P., *Introducción a la Genética Humana*. 3º edición. México. Manual moderno. 2013. Pp. 267.
5. Jorde B, Carey J., Bamshad M. *Genética Médica*. 4º edición. España Editorial Elsevier, 2011, pp 368.
6. Lantigua A., *Introducción a la Genética Médica*. 1º edición. La Habana. Ed. Ciencias Médicas, 2004, pp 292.
7. Gardner EJ, Simmons MJ, Snutstand P. *Principios de Genética*. 4º ed., México. Ed. Limusa Wiley. 2007. pp. 119.
8. Robbins SL y Cotran RS., *Patología estructural y funcional*. 9º edición. Ámsterdam. Ed. Elsevier. 2010. pp1448.
9. Strachan T, Read A. *Genética Humana*. 3a edición. México. Ed. MMcGraw-Hill. 2006. pp. 676
10. Curtis H. y Barnes N.S. *Biología*. 6a edición. Buenos Aires. Ed. Panamericana. 2011. pp 110
11. Suzuki D T, Griffiths A J F, Miller J H y Lewinton R C. *Introducción al análisis genético*. 1º edición. Madrid. Ed. Interamericana Mc Graw-Hill. 2002. pp 850
12. Del Castillo V, Uranga R, Zafra G., *Genética Clínica*. México Ed. El Manual Moderno. 2012 pp 534
13. McPhee SJ., Papadakis MA., *Diagnóstico Clínico y Tratamiento*. 52º edición. México. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 2007 pp1944
14. Solari A J, *Genética humana: fundamentos y aplicaciones en medicina*. 4ª edición. Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana. 2011. pp 556

15. Oliva R, Vidal J M., *Genoma Humano: Nuevos avances en investigación, diagnóstico y tratamiento*. España. Ed. Universitat de Barcelona. 2006. pp 220.
16. Strachan T, Read A. *Genética Humana*. 3a edición. México. Ed. MMcGraw-Hill. 2006. pp. 676
17. McKusick VA: *The defect in Marfan syndrome*. Nature 1991, 352:279-281
18. Adams J, Trent R. *Aortic complications of Marfan's syndrome*. Lancet 1998; 352:1722-3. 15/09/2015 4:35pm
19. Olivia NP, Moreno AR, Toledo G M.I, Montecinos O Andrea, Molina P Juan. *Síndrome de Marfan*. Rev. Méd Chile. [revista en la Internet]. 2006 Nov [citado 2015 Mar 10]; 134(11):1455-1464 16/09/2015 12:31pm
20. Robbins SL y Cotran RS., *Patología estructural y funcional*. 9º edición. Ámsterdam. Ed. Elsevier. 2010. pp1448.
21. Wilton JMA, Griffiths GS, Curtis MA, Maiden MFJ, Gillett IR, Wilson DT, et al. *Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases*. J Clin Periodontol 1988;15:339-46. 22/09/2015 3:15pm
22. Straub AM, Grahame R, Scully C, Tonetti MS. *Severe periodontitis in Marfan's Syndrome: A Case Report*. J Periodontol 2002; 22/09/2015 5:45pm
23. www.marfan.org/download/file/fid/1656 20/09/2015 2:30pm
24. <http://www.uchicagokidshospital.org/online-library/content=S04907> 15/09/2015 6:18pm
25. Gorlin R J, et al. *Syndromes of the head and neck*, 4ta edición. USA. Ed. Oxford University Press. 2001. pp 1230a
26. <https://marfandemexico.wordpress.com/2011/07/23/enfermedades-pulmonares-y-el-sindrome-de-marfan/> 20/09/2015 10:55am
27. Wood JR, Bellamy D, Child AH. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. Thorax 1984;39:780-84. [PubMed]: 18/09/2015 3:17pm
28. <http://www.doctorponce.com/modules.php?name=Sections&op=printpage&artid=120> 22/09/2015 7:39pm
29. <http://www.canalmarfan.org/informacion-profesional/diagnostico/afectacion-esqueletica.html> 20/09/2015 3:15pm

30. <http://www.marfan.es/El-s-ndrome-de-Marfan/COMO-SE-DIAGNOSTICA/desktop/> 24/09/2015 4:06pm
31. <http://jmg.bmj.com/content/47/7/476.full> 24/09/2015 6:09pm
32. <http://www.institutobernabeu.com/foro/2013/09/16/estudio-geneticos/> 24/09/2015 9:30pm

GLOSARIO

Aberraciones cromosómicas: Alteración en la forma o en el número de los cromosomas de una persona. Si se produce durante una meiosis se convierte en congénita (síndrome de Down, por ejemplo) y se transmite a la siguiente generación, pero si se produce durante una mitosis celular será adquirida y aparecerá únicamente durante la vida del individuo afectado. También se denomina anomalía cromosómica.

Alelo: Cada una de las formas en que puede presentarse un gen en un determinado locus. (dominante o recesivo)

Aneuploide: Célula o individuo con un número de cromosomas que no es múltiplo exacto del número haploide (en humanos, el número haploide es $N=23$ cromosomas). Los ejemplos más frecuentes son las trisomías o monosomías.

Anticodón: es una secuencia de tres nucleótidos ubicada en el ARNt, complementaria al codón ubicado en el ARNm. El anticodón, una secuencia de tres bases por la cual se une, por complementariedad de bases, a un codón específico del ARNm.

Autosoma: Cualquier cromosoma nuclear que no es un cromosoma sexual. En humanos hay 22 pares de autosomas.

Caja TATA: Dominio de DNA con la secuencia consenso TATAAAA que se encuentra unos 25 pares de bases en sentido 5' al inicio de la transcripción en la mayoría de los genes de eucariotas que muestran especificidad de tejido.

Cariotipo: Composición fotográfica de los pares de cromosomas de una célula, ordenados según un patrón estándar. En un cariotipo encontramos el conjunto de características que permiten reconocer la dotación cromosómica de una célula.

Cebador: Una secuencia corta de oligonucleótidos que se utiliza en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la creación de moléculas más largas de ADN.

Codón: En el ADN o ARN, secuencia de tres nucleótidos que codifica determinado aminoácido o indica el comienzo o la terminación del proceso de traducción (codón de inicio, parada o terminación).

Cromosoma: Estructura física, también llamada cromatina, que consiste en una molécula de adn compactado organizada en genes y mantenida por proteínas llamadas histonas.

Deleción: Alteración genética consistente en la pérdida de un segmento de ADN. Su magnitud es variable, pudiendo ser tan pequeñas como un solo par de bases o tan grandes que afecten a uno o más genes.

Dihibrido: Genotipo para 2 características, donde cada una de ellas esta codificada por un par de genes que codifican con diferente modalidad Ej. AaBb. Ambos pares de genes pueden estar localizados en el mismo cromosoma, y se tiene por lo tanto genes ligados. La otra posibilidad es que ambos genes estén ubicados en diferentes cromosomas, y segregan por lo tanto independientemente.

Diploide: Que tiene doble juego de cromosomas (2n). Características de las células somáticas.

Euploide: Número de cromosomas que es múltiplo del número haploide.

Exon: es la región de un gen que no es separada durante el proceso de corte y empalme y, por tanto, se mantienen en el ARN mensajero maduro. En los genes que codifican una proteína, son los exones los que contienen la información para producir la proteína codificada en el gen. En estos casos, cada exón codifica una porción específica de la proteína completa, de manera que el conjunto de exones forma la región codificante del gen.

Gen: Unidad básica de la herencia que consiste en un segmento de adn que codifica una proteína específica o un segmento de una proteína (o una molécula de ARN) con una característica o función determinada.

Gen dominante: Predominio de la acción en un factor de herencia (gen) sobre la de su alternativo (llamado recesivo), enmascarando u ocultando sus efectos. El carácter hereditario dominante es el que se manifiesta en el fenotipo (conjunto de las propiedades manifiestas en un individuo). Según la terminología mendeliana se expresa como $A > a$ (el alelo A domina sobre el alelo a, el carácter que determina, es por tanto el que observaremos en el fenotipo).

Gen recesivo: Característica del alelo recesivo de un gen que no se manifiesta cuando está presente el alelo dominante. Para que este alelo se observe en el fenotipo, el organismo debe poseer dos copias del mismo alelo, es decir, debe ser homocigoto para ese gen (según la terminología mendeliana, se expresaría como "aa").

Haploide: Que posee un solo juego de cromosomas (n), característico de los gametos eucariotas y los gametofitos de las plantas.

Heterocigoto: Individuo que para un gen, tiene un alelo distinto en cada cromosoma homólogo. El individuo ha heredado una copia distinta de cada parental. Su representación mendeliana es "Aa".

Heterogeneidad genética: Presencia de caracteres aparentemente similares en los que la evidencia genética indica que están implicados diferentes genes o diferentes mecanismos genéticos en las distintas genealogías.

Heteroplasmia: Se dice de un individuo que es heteroplasmático cuando presenta una mezcla de dos poblaciones diferentes de mitocondrias. Si, por el contrario, todas las mitocondrias tienen el mismo genoma, se dice que es homoplasmático.

Hibrido: Es el resultado del cruzamiento o apareamiento de dos individuos puros homocigotos (uno de ellos recesivo y el otro dominante) para uno o varios caracteres.

Homocigoto: Individuo puro para uno o más caracteres, es decir, que en ambos loci posee el mismo alelo (representado como aa en el caso de ser recesivo o AA si es dominante). El individuo ha heredado dos copias idénticas del gen, una de cada parental.

Intron: Secuencia no codificante de adn que se transcribe a ARN mensajero ($ARNm$) en su estado inmaduro, pero es escindida del mismo al transformarse en $ARNm$ maduro antes de la traducción.

Locus: Ubicación del gen en un cromosoma. Para un locus puede haber varios alelos posibles. Su plural es Loci.

Mutación de novo: Alteración en un gen que está presente por primera vez en un miembro de una familia, como resultado de una mutación producida en una célula germinal (óvulo o espermatozoide) de uno de los progenitores o en el cigoto.

Pleiotropismo: Condición en la cual la mutación en un solo gen afecta a múltiples características fenotípicas.