

even a greater weight is assigned to genetic studies in the diagnosis of Marfan syndrome and other related syndromes. Since then, over 1700 mutations have been identified in the fibrillin-1 gene associated with Marfan syndrome, other genes related with the disease have been discovered and other disease-related genes with phenotypes very similar to the Marfan syndrome (which need a thorough differential diagnosis) have been also identified.

© 2011 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Genes relacionados con el síndrome de Marfan

La mayoría de los pacientes diagnosticados de síndrome de Marfan (SM) presentan mutaciones en el gen de la fibrilina 1 (FBN1). Sin embargo, hay una pequeña proporción de pacientes en los que se han detectado mutaciones en los genes TGFB1 y 2 (rece del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2)¹⁻⁵.

Gen de la fibrilina 1 (FBN1)

El gen de la fibrilina 1 consta de 65 exones y está localizado en el cromosoma 15q-21.1. Codifica la proteína fibrilina 1, que es un componente importante de los tejidos conectivos elásticos y no elásticos y es la principal proteína de un grupo de microfibrillas del tejido conectivo que son esenciales para una normal fibrologénesis elástica. El gen FBN1 se caracteriza por tener varias secuencias ricas en cisteína, homólogas al factor de crecimiento epidérmico (EGF). Cuarenta y siete exones codifican un dominio completo EGF y cuarenta y tres de estos incluyen la secuencia consenso para la unión al calcio Asp/Asn-x-Asp/Asn-Glu/Gln-xm-Asp/Asn*-xn-Tyr/Phe (donde x representa cualquier aminoácido, * representa posible beta-hidroxilación de este residuo y «m» y «n» representan un número variable de residuos). Cada uno de los dominios EGF-simil contiene seis residuos altamente conservados de cisteína que forman tres puentes disulfuro (entre C1 y C3, entre C2 y C4 y entre C5 y C6), dando lugar a una estructura de lámina β que está implicada en la unión al calcio. El calcio juega un papel muy importante en la estabilidad del dominio y confiere una mayor resistencia a la degradación proteolítica^{5,6}.

Métodos de estudio

En la actualidad pueden emplearse varias estrategias en el estudio genético del gen FBN1⁵:

- Secuenciación directa de los exones y regiones intrónicas flanqueantes (patrón oro).
- DHPLC o cromatografía líquida desnaturalizante de alto rendimiento, con confirmación posterior por secuenciación directa.
- Cuando no se identifica una mutación y existe una alta sospecha clínica de la presencia de la enfermedad, pueden buscarse grandes deleciones/duplicaciones (imposibles de detectar por los métodos anteriores) utilizando MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*).
- Análisis de ligamiento. Puede ser utilizado para determinar si un individuo ha heredado un alelo del gen FBN1 que está asociado con el síndrome en varios miembros de la

familia. Sin embargo, existen limitaciones en familias pequeñas o en presentaciones atípicas de la enfermedad. Además, su coste y su efectividad son limitadas, comparadas con la secuenciación.

Criterios para establecer la patogenicidad de una mutación relacionada con el síndrome de Marfan

Para que la mutación identificada sea considerada como causal, evaluaremos una serie de criterios⁴:

- Si la mutación ha sido previamente descrita debe demostrarse cosegregación familiar (es decir, que en una familia con SM, los que tengan la mutación estén afectados y los que no la tengan estén sanos).
- Si la mutación no está descrita previamente, hay que tener en cuenta:
 - Cierta tipo de mutaciones tienen una alta probabilidad de ser patogénicas:
 - a) Mutación sin sentido (*nonsense*), que crea un codón de terminación prematuro.
 - b) Inserción/delección que afecta a un número de bases que no es múltiplo de tres y consecuentemente altera la pauta de lectura, creando habitualmente un codón de terminación prematuro.
 - c) Mutación que afecta al *splicing* o al «corte y empalme» de la secuencia de referencia o que altere a nivel del cADN/mARN («*splice site mutations*»); mecanismo que forma parte de la maduración del ARN que consiste en la eliminación de los intrones del ARN que se obtiene una secuencia codificante y sin interrupciones que puede ser traducida a proteína.
 - d) Mutación *missense* que crea o sustituye residuos de cisteína.
 - e) Mutación *missense* que afecta a un residuo conservado de la secuencia consenso EGF.
 - La mutación debe afectar a un residuo conservado en la evolución (se considera que los aminoácidos que no han sufrido cambios a lo largo de la escala evolutiva son importantes para la función de la misma).
 - Para demostrarse la patogenicidad de la mutación pueden utilizarse modelos bioinformáticos que pueden predecir si el cambio que provoca la mutación puede conllevar efectos deletéreos o no en la proteína.
 - Debe demostrarse cosegregación en la familia (si es posible) y ausencia de la mutación en al menos 400 cromosomas de la misma etnia (200 individuos).
 - La patogenicidad es muy probable en las mutaciones identificadas mediante análisis de ligamiento, que implica la existencia de cosegregación de la mutación con la enfermedad en la familia.

Sensibilidad clínica

La posibilidad de encontrar una mutación cuando se estudia a un paciente con el SM es alta, aunque puede depender de varios factores como son la edad, la historia familiar o el método utilizado para el diagnóstico genético. En los estudios publicados varía entre el 76 y el 93%⁵.

Modo de herencia

Se hereda siguiendo una herencia autosómica dominante; de esta manera, el riesgo de que el hijo de un padre afectado o de una madre afectada tenga la enfermedad es del 50%. Aproximadamente el 75% de los pacientes con SM tiene a uno de sus padres afectado y sólo en un 25% el afectado presenta una mutación de novo (la mutación aparece espontáneamente durante la replicación celular previa a la división celular en el oocito o aparece en un gameto).

Penetrancia

Se define como el porcentaje de portadores de la mutación que manifiestan el fenotipo a una determinada edad. La penetrancia de las mutaciones en *FBN1* es en general elevada y se considera cercana al 100%. Se han comunicado casos excepcionales en los que la penetrancia ha sido incompleta. Hay que tener en cuenta que muchas de las manifestaciones del síndrome son edad-dependientes; así, un niño puede ser portador de la mutación y sólo desarrollar rasgos de la enfermedad cuando llegue a la edad adulta⁵.

Correlaciones genotipo-fenotipo

La identificación de las mutaciones asociadas con el SM es el paso inicial para evaluar las manifestaciones clínicas y la severidad del fenotipo asociado a cada una de las variantes o a un determinado tipo de variantes. Así^{7,8}:

- Los pacientes con las formas más severas y más progresivas de la enfermedad (lo que en ocasiones se denomina «síndrome de Marfan neonatal») suelen presentar mutaciones en la parte central del gen, entre los exones 24 y 32. Sin embargo, esta no es una norma general, ya que hay individuos con esta forma neonatal que presentan mutaciones en otros exones, e individuos con formas ligeras de la enfermedad que sí presentan alteraciones en estos exones.
- Como regla general, las mutaciones que producen inserciones o deleciones con cambio o desplazamiento del marco de lectura o errores en el «corte y empalme» (*splicing*) se asocian con formas más severas de la enfermedad. Sin embargo, mutaciones que crean un codón prematuro de terminación y pueden provocar una rápida degradación de los mutantes pueden asociarse con formas ligeras de la enfermedad que en ocasiones no cumplen los criterios diagnósticos.
- Los pacientes con mutaciones que alteran el procesado del péptido C-terminal han sido relacionadas con afectaciones predominantemente esqueléticas de la enfermedad.

Es evidente que se necesita recopilar información sobre las consecuencias clínicas y el fenotipo asociado a las diferentes mutaciones, ya que mutaciones con un mismo mecanismo pueden tener consecuencias clínicas muy diferentes, como se demuestra en otras patologías de causa genética.

Indicaciones del estudio genético

El diagnóstico del SM puede realizarse sin necesidad de un estudio genético, pero:

- Es de gran relevancia en pacientes que no cumplen los criterios clínicos, en particular pacientes con ectopia lentis aislada y pacientes con rasgos cardiovasculares sugestivos combinados con hallazgos esqueléticos o en casos esporádicos en gente joven.
- Es muy útil en familiares (niños) de pacientes afectados, para saber si ellos han heredado la mutación de sus padres y necesitan seguir controles periódicos.
- Debe realizarse en pacientes en los que el diagnóstico genético puede influenciar su estilo de vida (deportistas), la iniciación del tratamiento o la programación de controles o seguimiento clínico.
- Puede utilizarse en el diagnóstico prenatal, analizando el ADN extraído de células fetales obtenidas de las vellosidades coriónicas entre la 10 y 12 semanas de gestación. Podría hacerse si previamente se ha identificado una mutación causal en la familia (siempre que esa mutación tenga una patogenicidad claramente demostrada) y se evite la contaminación con ADN materno de la muestra estudiada, en los casos en los que la madre sea la afectada.
- En el diagnóstico preimplantacional, en tratamientos de fecundación in vitro y consiste en estudiar si los embriones son portadores o no de la mutación patogénica e implantar en el útero los que no la tienen. El uso del diagnóstico prenatal y el preimplantacional es controvertido en muchos países, con aspectos éticos y legales que deben ser tenidos en cuenta.

Genes *TGFBR 1* y *2* (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2)

En algunos pacientes diagnosticados o con sospecha de síndrome de Marfan se han encontrado mutaciones en estos genes. Estos pacientes presentan una forma más agresiva de la enfermedad vascular con disecciones y roturas a edades más tempranas y con diámetros más pequeños. Inicialmente fueron identificados con el nombre de SM tipo 2, dejando el tipo 1 para los que tenían mutaciones en el gen *FBN1*. Posteriormente, estos pacientes con características marfanoides, enfermedad vascular agresiva y presencia de otras características morfológicas como el hipertelorismo, úvula bífida, tortuosidad arterial, etc., fueron agrupados dentro del síndrome de Loeys-Dietz, por lo que en ocasiones podemos encontrar ambas nomenclaturas⁵.

Otros genes relacionados

Los nuevos criterios diagnósticos recalcan que antes de hacer un diagnóstico definitivo del SM debemos de haber descartado rasgos de estos síndromes relacionados (síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Shprintzen-Goldberg, forma vascular del Ehler-Danlos, etc.) con estudio genético de los genes relacionados si estuviese indicado⁴.

Conclusión

Como hemos visto en esta revisión, los estudios genéticos han ganado peso no sólo en el diagnóstico del SM, sino también en el pronóstico, al permitirnos realizar un diagnóstico diferencial más preciso con otros síndromes relacionados. Con el tiempo y el mayor conocimiento de la enfermedad se irán estableciendo correlaciones genotipo-fenotipo más precisas y robustas. El diagnóstico genético se incluye ya como criterio de inclusión de pacientes en ensayos clínicos, donde se emplean tratamientos en pacientes portadores de mutación con fenotipo leve o incluso sin fenotipo. Podremos en definitiva tratar de adelantar el diagnóstico y mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

En una revisión retrospectiva del caso presentado por el Dr. Marfan se vio que la niña realmente padecía el síndrome de Beals (aracnodactilia contractural congénita), que recuerda al de Marfan y que se debe a una mutación en el gen *FBN2*¹. De todos modos, fue la descripción inicial del Dr. Marfan la que dio nombre al síndrome.

Conflicto de intereses

RBV y DAG forman parte del Comité Científico de Health-icode®; LM es promotor y director científico de Health-icode®.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ho NC, Tran JR, Bektas A. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366:1978-81.
2. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991;352:337-9.
3. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;62:417-26.
4. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476-85.
5. Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C, et al. Clinical utility gene card for: Marfan syndrome type 1 and related phenotypes [FBN1]. *Eur J Hum Genet*. 2010;18, doi:10.1038/ejhg.2010.42.
6. Schrijver I, Liu W, Brenn T, et al. Cysteine substitutions in epidermal growth factor-like domains of fibrillin-1: distinct effects on biochemical and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet*. 1999;65:1007-20.
7. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet*. 2007;81:454-66.
8. Dietz HC, Pyeritz RE. Marfan syndrome and related disorders. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001 p. p. 5287-311.