

PRUEBAS GENÉTICAS Y SÍNDROME DE MARFAN

Las pruebas genéticas para las mutaciones en la fibrilina-1 (FBN1) y otros genes se han convertido en una opción confiable e importante para ayudar en el diagnóstico del síndrome de Marfan y otros trastornos relacionados. Sin embargo, los resultados de las pruebas genéticas para el diagnóstico de los trastornos no siempre son inequívocos. Por lo tanto, trabajar con un genetista médico (un médico con capacitación en genética) o un asesor genético es a menudo necesario. Al entender cierta información básica sobre las pruebas genéticas del síndrome de Marfan, usted puede tener una discusión más significativa con sus profesionales de atención médica y comprender mejor las ventajas y limitaciones del proceso de las pruebas y los resultados.

Las pruebas genéticas se pueden utilizar para confirmar un presunto diagnóstico del síndrome de Marfan.



Las pruebas genéticas se pueden usar para confirmar un presunto diagnóstico de síndrome de Marfan, identificar las causas genéticas de los aneurismas aórticos en algunas familias, distinguir entre los que han heredado una copia alterada de un gen en una familia de aquellos que heredaron una copia normal y aumentar las opciones de reproducción en las familias con el síndrome de Marfan y trastornos relacionados. Sin embargo, se deben considerar las implicaciones financieras y psicosociales para estas personas y sus familias, junto con las implicaciones médicas. La evaluación clínica integral sigue siendo un paso indispensable en el diagnóstico del síndrome de Marfan, determinando la necesidad de pruebas genéticas y la creación de un plan para el tratamiento, seguimiento y la evaluación a largo plazo.

La interpretación adecuada de los resultados de las pruebas genéticas requiere la asociación con información genética precisa. La interpretación inadecuada puede resultar en recomendaciones engañosas o incluso peligrosas; por lo tanto, es importante que un médico que tenga conocimiento sobre el síndrome de Marfan interprete los resultados de las pruebas genéticas.

- Para las personas con un historial familiar del síndrome de Marfan, las pruebas genéticas pueden ayudar a confirmar o descartar el diagnóstico.
- Algunas de las características del síndrome de Marfan se pueden encontrar en otros trastornos relacionados; por ello, las pruebas genéticas pueden ser útiles cuando no se puede determinar un diagnóstico a través de una evaluación clínica.
 - Incluso si el diagnóstico de una persona permanece incierto después de la evaluación clínica y las pruebas genéticas, sus características aún se podrían tratar eficazmente.
- Las pruebas genéticas pueden ser útiles para fines de planificación familiar y pueden ayudar a facilitar la discusión en relación con el diagnóstico genético preimplantacional (PGD) y el diagnóstico prenatal y permiten una evaluación exacta del riesgo de reproducción.
 - La identificación de una mutación del gen FBN1 en la persona con síndrome de Marfan es necesaria para tratar de lograr un diagnóstico prenatal, el diagnóstico genético preimplantacional (PGD) o el diagnóstico de un miembro de la familia pre-sintomático, por medio de un estudio con base en los genes.

¿Cómo se hereda el síndrome de Marfan?

Es importante entender cómo se hereda el síndrome de Marfan para entender cómo se usan las pruebas genéticas. Cada persona tiene dos copias de la mayoría de los genes en sus células. Cuando una pareja tiene un hijo, cada uno de los padres transmite solo una copia al niño. Los trastornos en los que hay una mutación o cambio, en la copia de un gen que produce una condición médica se llaman trastornos dominantes. El síndrome de Marfan es un trastorno dominante en el que una copia del gen FBN1 tiene una mutación que afecta la función de la proteína, fibrilina-1 que se produce bajo la dirección de un gen. Si un padre potencial tiene el síndrome de Marfan, todos los hijos que nazcan de ese padre tienen un 50 por ciento de probabilidad de heredar la copia mutada del gen y, por lo tanto, de tener el síndrome de Marfan. Si el niño hereda la copia normal del gen del padre afectado, entonces él o ella no está en riesgo de desarrollar el síndrome de Marfan y no tiene una copia alterada para pasarla a sus propios hijos. Aproximadamente el 25 por ciento de las personas con el síndrome de Marfan no tienen un padre afectado. Ellos son la primera persona en su familia que tiene el síndrome de Marfan. Este cambio en el gen se llama mutación espontánea y casi siempre se produce durante el transcurso de la formación del óvulo o del espermatozoide.

¿Cómo se realiza la prueba genética?

Un gen se compone de ADN, que tiene cuatro bloques fundamentales que se llaman nucleótidos, (conocidos por sus nombres abreviados: A, C, G y T). La célula utiliza los nucleótidos como instrucciones para producir una proteína específica. Si hay una mutación o cambio en la secuencia de nucleótidos, la proteína podría no funcionar correctamente y causar una condición médica como el síndrome de Marfan. Las pruebas genéticas buscan las mutaciones o cambios en los nucleótidos. Si se encuentra una mutación o cambio en un gen, esa persona puede tener la condición médica asociada con esa mutación del gen.

Si no se encuentra una mutación durante la secuenciación de genes (pruebas genéticas) y una persona tiene características clínicas de la enfermedad, entonces puede faltar toda una parte del gen. Esto se llama una delección. Se requieren más pruebas para lograr una confirmación.

Las siguientes son algunas preguntas comunes sobre las pruebas genéticas.

- ¿El fracaso en identificar una mutación del gen FBN1 excluye el diagnóstico del síndrome de Marfan? No, las mejores estimaciones actuales sugieren que no se encuentra mutación en aproximadamente el 5-10 por ciento de las personas con síndrome de Marfan bien definido. Esto ocurre debido a la naturaleza del cambio en el gen (mutación) o una variedad de problemas técnicos.
- ¿La presencia de una mutación del gen FBN1 establece el diagnóstico del síndrome de Marfan? No, las mutaciones del gen FBN1 se pueden encontrar en muchos trastornos que tienen cierto traslape clínico con el síndrome de Marfan (consulte la tabla en la página 5). Es por eso que es básico contar con una evaluación clínica exhaustiva y la revisión del historial familiar para hacer un diagnóstico. Además, algunos cambios secuenciales en el gen son inocentes; es decir, estos no interrumpen la función de la proteína ni causan una condición médica.
- ¿El tipo o ubicación de la mutación predicen si alguien tiene o desarrollará el síndrome de Marfan? Solo hasta cierto punto. No hay una relación claramente definida entre la ubicación de una mutación y la gravedad de la condición que resultará. La identificación de la mutación tiene actualmente un valor limitado, pero no se ha comprobado para guiar de manera fiable la gestión clínica. Cuando se hace un diagnóstico clínico del síndrome de Marfan con base en los criterios diagnósticos estrictos (*J Med Genet* 2010;47:476-485), las pruebas genéticas no alteran la gestión clínica.

¿En qué situaciones se podrían recomendar las pruebas genéticas?

Hay varios casos en los que las pruebas genéticas podrían ayudar.

- Los adultos con el síndrome de Marfan que están considerando tener hijos, a menudo consideran las pruebas genéticas para tratar de lograr las opciones de preimplantación o diagnóstico prenatal. Tratar de lograr estas opciones es una decisión personal. La tecnología actualmente permite a las parejas pre-evaluar los embriones con el uso de la fertilización in vitro e implantar embriones que no lleven la mutación del gen FBN1 que se encontró en uno de los padres. Sin embargo, este método es solo una herramienta de evaluación y se deben completar las pruebas de confirmación durante el embarazo. Adicionalmente, las pruebas genéticas de un embarazo que ya está establecido están disponibles a través de las pruebas prenatales. Esto se puede realizar por medio de dos métodos diferentes. El primero se denomina muestreo de vellosidades coriónicas (CVS), que es un procedimiento que se realiza entre las 10 y 11 semanas de gestación mediante la eliminación transabdominal o trans-cervical de células de la placenta. El segundo procedimiento se llama amniocentesis, que es un procedimiento que se realiza aproximadamente entre las 16 y 18 semanas de gestación mediante la eliminación transabdominal de líquido amniótico. A cualquiera de las muestras se le puede realizar una prueba de mutación genética. La mutación de los padres se debe identificar primero antes de considerar estas opciones.
- Los niños, que tienen un 50 por ciento de probabilidad de heredar el síndrome de Marfan de un padre afectado, se pueden beneficiar de las pruebas genéticas debido a que la evaluación clínica temprana de los bebés y los niños pequeños podría no permitir la confirmación del diagnóstico. Las manifestaciones clínicas podrían aparecer a medida que el niño crece, en cuyo momento el diagnóstico generalmente se puede confirmar. Un niño con una prueba genética positiva que no tiene manifestaciones clínicas se debe controlar de forma permanente.
- Las personas que tienen una de las características cardinales del síndrome de Marfan, dilatación aórtica o disección o ectopia del cristalino (lente dislocada), pero no tienen otros signos evidentes de la enfermedad, se podrían beneficiar de las pruebas genéticas. Según lo indican los criterios de diagnóstico establecidos, una mutación del gen FBN1 conocida por estar asociada con el síndrome de Marfan en presencia de cualquiera de las características cardinales es suficiente para hacer el diagnóstico. Algunas personas con ectopia aislada del cristalino también tienen mutaciones en el gen.

- Cuando alguien tiene características de más de un trastorno, una prueba genética puede ser informativa para considerar el diagnóstico diferencial y puede indicar un tratamiento específico. Por ejemplo, las personas con síndrome de Loeys-Dietz, un trastorno del tejido conectivo causada por mutaciones en los genes TGFBR1 o TGFBR2, pueden tener muchas características del síndrome de Marfan. Las personas con el síndrome Loeys-Dietz también pueden presentar otras características únicas tales como paladar hendido o pie equinovaro; sin embargo, ellos no desarrollan dislocación del cristalino. Aún más importante, las personas con el síndrome de Loeys-Dietz tienden a tener tortuosidad arterial (torsión de arterias, principalmente en los vasos del cuello y la cabeza) con un riesgo de aneurismas en todo el árbol arterial. Estos aneurismas tienden a desgarrarse o romperse en edades más jóvenes y a dimensiones más pequeñas en comparación con las personas con síndrome de Marfan. Esta diferencia clínica lleva a imágenes tempranas y al uso de diferentes umbrales para la intervención quirúrgica. No todas las personas con el síndrome de Loeys-Dietz tienen anomalías craneofaciales dramáticas. Se puede evaluar a las personas con algunas características del síndrome de Marfan que no tienen dislocado el cristalino para detectar características del síndrome de Loeys-Dietz, y cualquier sospecha debe indicar las pruebas genéticas. Los hallazgos clínicos pueden ayudar a determinar el orden de evaluación de FBN1 y los genes TGFBR1 y TGFBR2.
- Las familias con un historia de aneurisma o disección aórtica pueden elegir imágenes o pruebas genéticas para identificar a las personas de la familia que podrían estar en riesgo. Los investigadores han identificado varios genes que están asociados con el aneurisma o disección aórtica.

¿Cuáles son las limitaciones de las pruebas genéticas en el síndrome de Marfan?

Existen varias limitaciones en el uso eficaz de las pruebas genéticas para el síndrome de Marfan.

- Aunque las pruebas actuales para identificar una mutación en el gen FBN1 son muy eficaces, un grupo limitado de personas puede requerir más que la prueba usual para identificar la alteración. Por ejemplo, la secuenciación de genes podría no encontrar mutaciones si falta parte o toda una copia del gen.
- Las mutaciones en el gen FBN1 pueden causar condiciones diferentes al síndrome de Marfan (consulte la tabla en la página 5); por lo tanto, puede ser difícil predecir qué condición esperar cuando se encuentra una mutación.
- Los miembros de la familia con la misma mutación que causa el síndrome de Marfan pueden mostrar una gran variación en el tiempo de inicio y la gravedad de muchas de las complicaciones.

¿Cuál es el costo de la prueba genética?

La identificación inicial de la mutación (a través de análisis secuencial) en la primera persona en una familia es costosa, oscilando entre \$1,400 y \$2,000, dependiendo del laboratorio. Los planes de seguro médico difieren en la cobertura del análisis de mutación. Una vez que se identifica la mutación, se puede realizar confiadamente la detección de la mutación familiar conocida en otros miembros de la familia a un costo muy reducido de aproximadamente \$250-\$400 por persona.

A medida que las pruebas genéticas se vuelven más ampliamente utilizadas, es posible que los costos puedan bajar y que las compañías de seguro las cubran.

¿Dónde puedo obtener una prueba genética?

Los laboratorios certificados que ofrecen pruebas genéticas para el síndrome de Marfan como un servicio clínico se enumeran en el Directorio de laboratorios de Gene Clinics (genetests.org). Hay laboratorios adicionales que pueden realizar pruebas genéticas. Se recomienda que un profesional médico experimentado con el diagnóstico

Condiciones que se superponen con el síndrome de Marfan			
Condición	Superposición con el síndrome de Marfan	¿Mutación en <i>FBN1</i> ?	Mutaciones en otros genes
Síndrome de Beals	Prolapso de la válvula mitral; hallazgos esqueléticos	No	<i>FBN2</i>
Síndrome vascular Ehlers-Danlos	Hallazgos esqueléticos y en la piel; aneurisma aórtico/desgarre (solo en tipos seleccionados)	No	<i>COL3A1</i>
Disección y aneurisma aórtico torácico familiar ¹	Agrandamiento/desgarre aórtico; hallazgos esqueléticos variables	Por lo general no	<i>ACTA2, MYH11, MYLK, PRKG1</i>
Homocistinuria	Prolapso de la válvula mitral; dislocación del cristalino; hallazgos esqueléticos y de la piel	No	Varios
Síndrome de Loey-Dietz ²	Aneurisma aórtico/rasgadura; hallazgos esqueléticos y de la piel	No	<i>TGFBR1, TGFBR2</i>
Síndrome de ectopia del cristalino	Dislocación del cristalino del ojo; hallazgos esqueléticos	Sí	<i>ADAMTS4L</i>
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	<i>COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1, COL9A2</i>

1. Además, los genes TGFBR1, TGFBR2, SMAD3 y TGFB2 se han relacionado con FTAAD y otros trastornos que tienen características físicas externas específicas.

2. Además, los cambios en los genes SMAD3 y TGFB2 se han implicado como causantes de síndromes que tienen similitudes con el síndrome de Loey-Dietz.

del síndrome de Marfan coordine la prueba. En algunas circunstancias, las pruebas pueden estar disponibles también como parte de un estudio de investigación.

¿Qué es la Ley de no discriminación por información genética y cómo puede afectar a mi familia?

En el pasado, las personas dudaban en realizarse una prueba genética ya que les preocupaba que la información pudiera dar lugar a discriminación, por ejemplo que se les denegara el acceso al seguro médico o al empleo. La Ley que prohíbe discriminación por información genética (GINA, por sus siglas en inglés) cobró vigencia en noviembre de 2009, protegiendo a todos los estadounidenses contra la discriminación genética en el seguro médico y el empleo. Específicamente, GINA prohíbe estrictamente lo siguiente:

En atención médica:

- Las compañías de seguros médicos no obligan a las personas a proporcionar su información genética ni la información genética de un miembro de la familia a la compañía aseguradora para decisiones de

elegibilidad, cobertura, suscripción o establecimiento de primas. Sin embargo, una compañía de seguros médicos puede solicitar que una persona proporcione información genética si la cobertura de un reclamo en particular puede ser apropiada solo si se conoce un riesgo genético.

- Las compañías de seguros médicos no pueden usar la información genética recopilada ya sea de forma intencional o incidental para tomar decisiones de inscripción o cobertura.
- Las compañías de seguros médicos no pueden solicitar ni obligar a una persona ni a un miembro de la familia de una persona a que se someta a una prueba genética.
- En la póliza complementaria de Medicare y en los mercados de seguros médicos individuales, la información genética no se puede usar como una condición preexistente.

En el empleo:

- Un empleador no puede usar la información genética para tomar decisiones en relación con la contratación, promoción, términos o condiciones, privilegios de empleo, compensación o despido.
- Un empleador, una agencia de empleos, una organización laboral o un programa de capacitación no podrán limitar, separar o clasificar a un empleado o miembro, ni privar a ese empleado o miembro de las oportunidades de empleo sobre la base de la información genética.
- Un empleador, una agencia de empleos, una organización laboral o un programa de capacitación no puede solicitar, requerir, ni comprar información genética sobre una persona o un miembro de la familia de una persona, salvo en algunos casos.
- Una agencia de empleos, una organización laboral o un programa de capacitación no pueden dejar de referir o negarse a referir a una persona para un empleo con base en la información genética; y la agencia de empleos, organización laboral o programa de capacitación tampoco pueden intentar causar que un empleador discrimine en contra de una persona con base en la información genética.
- Un empleador, organización laboral o comité conjunto obrero-patronal no pueden utilizar la información genética para tomar decisiones en relación con la admisión o el empleo en cualquier programa de aprendizaje o capacitación y readaptación, inclusive la capacitación en el trabajo.
- Una organización laboral no puede excluir ni expulsar de la membresía, o de otra manera discriminar en contra de una persona debido a su información genética.

Resumen

El diagnóstico del síndrome de Marfan se establece mediante criterios clínicos que incluyen la observación de características físicas específicas e historia familiar. Las pruebas genéticas pueden proporcionar información útil adicional para la evaluación clínica integral para el diagnóstico del síndrome de Marfan o ciertos trastornos relacionados.

Las pruebas genéticas aplicadas o interpretadas de manera inapropiada, pueden ser engañosas e incluso peligrosas. Por ejemplo, una persona con hallazgos no específicos de tejido conectivo y agrandamiento aórtico ausente o extremo podría considerarse equivalente a la imposibilidad de encontrar una mutación del gen FBN1 con un certificado de buena salud. De hecho, esta persona puede tener el síndrome de Marfan con una mutación omitida del gen FBN1 o puede tener otro trastorno que lo pone en riesgo de un agrandamiento y rasgado de la aorta que no está relacionado con mutaciones del gen FBN1. En cualquiera de los casos, la ausencia de seguimiento clínico es potencialmente mortal.

En la mayoría de las personas con el síndrome de Marfan, el diagnóstico se puede establecer solo por medio de una evaluación clínica. Las características individuales del síndrome de Marfan se pueden tratar adecuadamente si no hay un diagnóstico específico. No hay características “ocultas” del síndrome de Marfan que no se puedan reconocer y tratar después de realizar una evaluación clínica integral que incluya pruebas de diagnóstico de rutina y no invasivas.

Las pruebas genéticas pueden ser útiles para el diagnóstico preimplantacional (PGD), diagnóstico prenatal y confirmación del diagnóstico en familias con otros miembros en riesgo.

Con excepción de establecer el diagnóstico de otro trastorno específico del tejido conectivo, como el síndrome de Loeys-Dietz, las pruebas genéticas no pueden excluir la presencia del síndrome de Marfan o de otro trastorno grave del tejido conectivo, ofrecer información definitiva en relación con el resultado o alterar el tratamiento de los problemas físicos que llevaron a la persona a la atención clínica.

La aplicación lógica y precisa de estos métodos requiere una evaluación personalizada y asesoramiento por parte de profesionales médicos que estén familiarizados con el síndrome de Marfan y que estén conscientes de los usos y limitaciones de las pruebas genéticas.

¿Tiene preguntas? ¿Le gustaría recibir más información?

- Llame a nuestro centro de ayuda al 800-862-7326, extensión 126 para hablar con una enfermera que puede responder a sus preguntas y enviarle información adicional.
- Visite nuestro sitio web en marfan.org. Puede imprimir la información que le interese y hacer preguntas en línea.
- Consulte en línea el Directorio de laboratorios de Gene Clinics; visite genetests.org y seleccione el vínculo para el Directorio de laboratorios.
- Obtenga más información en genereviews.org. GeneReviews son descripciones actualizadas de enfermedades de autores expertos y revisadas por expertos, que aplican las pruebas genéticas para el diagnóstico, el manejo y el asesoramiento genético de los pacientes y familias con condiciones hereditarias específicas.