

Nuevos hallazgos moleculares en el síndrome de Marfán

Fabio Salamanca-Gómez*

*Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Coordinación de Investigación Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

El síndrome de Marfán es una entidad que se transmite en forma autosómica dominante y que clínicamente se caracteriza por una tríada que incluye manifestaciones esqueléticas, oculares y cardiovasculares.

Dentro de las esqueléticas se encuentran aracnodactilia, laxitud articular, protrusión del esternón (*pectus carinatum*), depresión del esternón (*pectus excavatum*), disminución de la proporción entre el segmento superior y el segmento inferior, escoliosis mayor de 20°, desplazamiento de vértebras (espondilolistesis), especialmente en la columna lumbar, pie plano, protrusión del acetábulo, dolicocefalia e hipoplasia molar.

Los principales hallazgos oculares son ectopia *lentis* (sublaxación del cristalino), córnea plana, miopía e hipoplasia del iris.

En el sistema cardiovascular se encuentran dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación aórtica, aneurisma disecante de la aorta, prolapso de la válvula mitral y calcificación del anillo de esta válvula.

En ausencia de antecedentes familiares, el diagnóstico clínico no siempre es fácil porque el padecimiento presenta notable expresividad variable. Algunos pacientes tienen sólo uno o dos de los síndromes cardinales.

El síndrome tiene una frecuencia de uno en 10 mil y cerca de la cuarta parte corresponde a mutaciones de *novi*, que se favorecen por efecto de la edad paterna avanzada.

Debe descartarse homocistinuria, en la cual también se encuentra ectopia *lentis* pero se acompaña de retardo mental, aterosclerosis, enfermedad vascular trombótica y osteoporosis. El patrón de herencia es autosómico recesivo y la mayor parte se debe a defectos en la cistationina-beta-sintetasa, aunque también puede ser por mutaciones en la metilen-tetrahidrofolato reductasa o en la metionina sintetasa.

El diagnóstico diferencial también debe hacerse con el síndrome de Loeys-Dietz, descrito en últimas fechas.¹ En esta entidad no se presenta ectopia *lentis* pero hay aracnodactilia, laxitud articular, *pectus carinatum*, escoliosis, aneurisma de la aorta y de otras arterias, ocurriendo la muerte más temprano que en el síndrome de Marfán, pero además hay úvula bífida, paladar hendido, hipertelorismo, craneosinostosis, malformaciones cardíacas congénitas tales como

conducto arterioso persistente, defecto septal auricular o válvula aórtica bicúspide y defectos en la piel.

El síndrome de Marfán se debe a mutaciones en el gen que codifica para la fibrilina-1 (FBNI) localizado en el brazo largo del cromosoma 15 (15q21).² Se supuso inicialmente que las manifestaciones clínicas se ocasionaban por un efecto dominante negativo de las mutaciones de la FBNI, ya que se requiere multimerización de los monómeros de esta proteína para formar las microfibrillas.

La utilización de un modelo de ratón con esta patología sugirió que se necesita un umbral en la reducción de la FBNI y que el efecto dominante negativo de sus mutaciones por sí solo no explica la etiopatogenia del síndrome de Marfán.

Investigaciones recientes con modelos murinos han demostrado que la deficiencia de fibrilina-1 produce incremento de la actividad del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) y que dicho aumento está relacionado directamente con algunas de las manifestaciones más dramáticas del síndrome de Marfán, en especial las relacionadas con la debilidad de la pared de la aorta y la aparición del aneurisma disecante.³

La importancia de este hallazgo radica en que pueden ofrecerse nuevas posibilidades terapéuticas para esta patología. Tradicionalmente la terapia ha incluido el uso de propranolol u otros agentes bloqueadores beta-adrenérgicos con el objeto de disminuir la presión arterial y prevenir de esta manera la dilatación aórtica.

Como la activación del TGF-beta incrementa la actividad de la angiotensina II, se supuso que un bloqueador de los receptores de la angiotensina podría prevenir los principales efectos vasculares del síndrome de Marfán.

Habashi y colaboradores⁴ han demostrado recientemente que la administración de losartán, un antagonista del receptor ATI de angiotensina pero no de su receptor AT2, previene la aparición del aneurisma aórtico en un modelo murino del síndrome de Marfán.

Los autores⁴ expusieron claramente, además, que este efecto benéfico no se lograba con la administración de propranolol.

Estos hallazgos alentadores permiten prever que la administración de los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II también puede tener efectos terapéuticos en

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca-Gómez, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Apartado Postal 12-951, 03020 México D.F., México.

otras patologías tales como síndrome de Loeys-Dietz, el síndrome de tortuosidad arterial o patologías dermatológicas como *cutis laxa*.

Por otra parte, en un modelo murino de distrofia muscular de Duchenne, Cohn y colaboradores⁵ demostraron últimamente que la administración de losartán mejoró de manera significativa la regeneración, la arquitectura y la función muscular.

Es notable que la investigación molecular en el síndrome Marfán haya contribuido al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas no solo para esta entidad sino también para otras gravemente limitantes en el humano.

Referencias

1. **Loeys BL, Chen J, Neptune ER.** A síndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurodegenerative and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37:275-281.
2. **Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A.** Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:152-159.
3. **Neptune ER, Frischemeyer PA, Arking DE.** Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003;33:407-411.
4. **Habashi JP, Judge DP, Holm TM.** Losartan, an ATI antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006;312:117-121.
5. **Cohn RD, van Erp C, Habashi JP.** Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic status. *Nat Med* 2007;13:204-210.