

**Tesis de Maestría**

**Identificación de nuevos polimorfismos del  
síndrome de Marfan, un estudio de caso.**

**Karin Rondón Payares**

Universidad Simón Bolívar  
Barraquilla (Atlántico), Colombia

2020

**Universidad Simón Bolívar**

Programa de posgrado en Genética

**Identificación de nuevos polimorfismos del síndrome de Marfan,  
un estudio de caso.**

Tesis presentada al Programa de  
Postgrado en Genética como  
requisito parcial para obtener  
el grado de Magister

**Karin Rondón Payares**

Tutor: PhD. Cristiano Trindade

Cotutor: PhD. Juvenal Yosa Reyes

Barranquilla (Atlántico), Colombia

2020

## Dedicatoria

A Dios por ser mi guía y protector. Quien es mi luz en todo mi camino recorrido, por sus grandes bendiciones y por darme la fortaleza cuando más lo he necesitado sin El no lo hubiera logrado.

A mis hermosas y amadas hijas Naty e Isabelita por sus paciencia, comprensión y gran respaldo al permitir que su mami pueda cumplir sus sueños.

A mi amado esposo Omar por darme siempre la fortaleza y el apoyo en todos mis proyectos, mi compañero de aventuras.

A mis amados y bellos padres por estar siempre a mi lado dándome fuerzas para NO desfallecer en el camino.

A mi hermana mi gran amiga y confidente de todas mis aventuras.

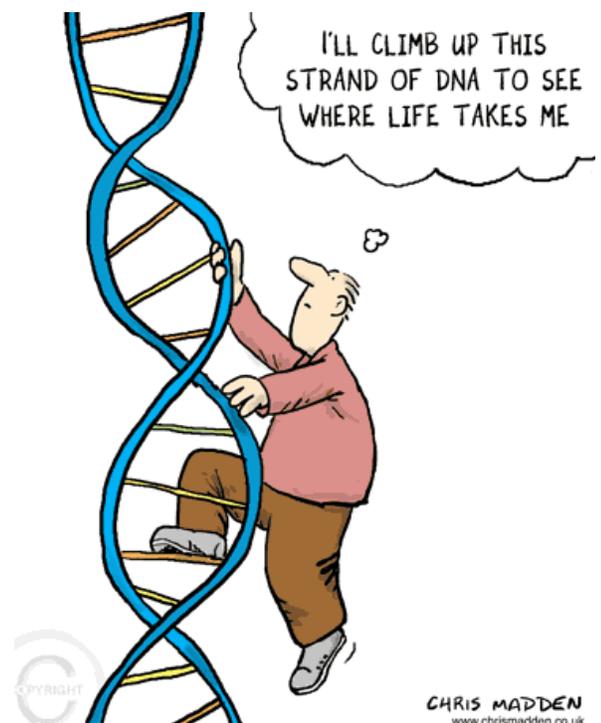
A mis Suegros por su gran apoyo de cuidar a mis hijas en cada viaje a Barranquilla sin ellos esto no fuera posible.

A mis grandes amigos que nacieron en la maestría Martha, Meibis y Alfre los cuatro siempre juntos, que súper haberlos conocido; Roberto Pestana gran compañero y un ser muy especial, con gran calidad humana.

A IPS NATALIS SAS por ser mi inspiración en este proyecto tan maravillo.

A la Universidad del Magdalena por permitir seguir creciendo en mi formación académica.

## KarinRP



## **Agradecimientos**

Mi gran aprecio y admiración a mis tutores en especial a mi profesor **Cristiano Trindade** por toda su gratitud, bondad, paciencia, fortaleza y gran guía en este proyecto, agradezco a Dios inmensamente por permitirme conocerlo y aprender de Usted, de sus experiencias y conocimientos, gracias por su confianza en este proyecto y por darme las fuerzas y el ánimo para llegar a la meta. Al profesor **Juvenal Yosa** que privilegio estar con Usted, de conocerlo y aprender de sus experiencias, agradezco de su apoyo en este proyecto y por permitir vincular a la unidad de Simulación Molecular y Bioinformática.

Dra **Sandra Bermeo** muchas gracias por sus enseñanzas y liderazgo en la Maestría de Genética; Dra **Dayan Lozano** gracias por su gran labor de guía en la Dirección del Programa de Maestría en Genética, por su apoyo incondicional cuando más la necesite y todas sus enseñanzas, que gran aprendizaje a su lado.

Agradezco inmensamente a todo el cuerpo docente de la Maestría en Genética por sus grandes aportes científicos y académicos en mi formación, aprendí mucho de ustedes que gran equipo, increíble trabajo interdisciplinar y transdisciplinar, al Doctorado en Genética y Biología Molecular por permitir la integración con la Maestría y compartir espacios académicos juntos, que valiosa Unidad académico-científica y sus grandes aportes en ciencia, tecnología e innovación.

A los evaluadores por sus aportes en la construcción de conocimiento y su tiempo y dedicación en la revisión de este proyecto.

Gracias a la Universidad Simón Bolívar por permitirme ser parte de la VIII cohorte de estudiantes de la Maestría en Genética.

Definitivamente solo tengo palabras de gratitud para todos Ustedes. Bendiciones

## 1. Resumen

**Antecedentes:** El síndrome de Marfan (SMF) es un trastorno autosómico dominante, causado por mutaciones del gen que codifica la *fibrilina-1*, es un componente de glucoproteína de las fibras elásticas que tiene importantes funciones estructurales y reguladoras en la matriz extracelular, lo que lleva a una desregulación de la señalización del factor de crecimiento - beta transformante (TGF- $\beta$ ), que afecta los sistemas esquelético, ocular y cardiovascular, del tejido conectivo. Estos pacientes afectados llevan una esperanza de vida reducida, en gran medida dependiente de complicaciones cardiovasculares. Su buen pronóstico dependerá de un eficiente diagnóstico, tratamiento y el conocimiento del paciente de su enfermedad.

**Objetivos:** Identificar los polimorfismos que influyen en la expresión del fenotipo y calidad de vida de un individuo con Síndrome de Marfan.

**Materiales y Métodos:** Para ello tomamos el resultado del estudio molecular realizado por el paciente, mediante el método de secuenciación Sanger, el cual fue procesado y sus características de rendimiento fueron determinadas por el Laboratorio de Diagnóstico Cardiovascular Jhon Welsh (Baylor College of Medicine (BCM) Houston, Texas). Este laboratorio está certificado bajo las enmiendas de mejora del laboratorio clínico de 1988 (CLIA-88), que permitió conseguir las secuencias del resultado del estudio. A los resultados de la secuenciación se les realizó un análisis bioinformático para relacionar los polimorfismos encontrados en el paciente con el Síndrome de Marfan, por medio de herramientas como: El modelamiento por homología que consiste en alinear la secuencia de aminoácidos de la proteína con secuencias de proteínas de las cuales

ya se conoce su estructura, partiendo de observaciones donde proteínas con funciones similares tienen estructuras similares (proteínas homologas), se usan estas proteínas de las cuales ya se conoce su estructura para plegar la proteína problema, las proteínas usadas como plantillas son obtenidas de la base de datos públicas como PDB. En algunos casos la proteína problema presenta mutaciones que son de nuestro interés y precisan ser estudiadas y analizadas, para ello se realizaron pasos adicionales en el modelamiento de la proteína para añadirle estas mutaciones y así verificar como estas afecta a la proteína en sí. Estas mutaciones previamente identificadas con técnicas como secuenciación y alineamiento fueron luego reproducidas en nuestra estructura tridimensional.

**Resultados:** Al realizar el análisis de los resultados obtenidos nos muestra un par de mutaciones no reportadas y las cuales no estaban relacionadas con la enfermedad. Tenemos una mutación cambiando una *Serina* por una *Glicina* (S713G) se evidencia que no se da dentro de ningún dominio, se encuentra en un loop, donde tenemos un cambio de un aminoácido hidrofóbico por otro aminoácido hidrofóbico y la aparición de un codón de parada prematuro a causa de la mutación de un ácido glutámico (E2097X). La aparición de este codón de parada, dejaría la proteína incompleta, dejando por fuera 774 aminoácidos, este corte se da en un dominio tipo TB y dejaría por fuera 10 dominios de distintos tipos (TB, EGF\_CA, vWFA y cEGF), este hallazgo es lo que más afecta en el fenotipo del paciente, por ser una proteína de varios dominios. Por ser una proteína de 2871 aminoácidos muy larga para su análisis de fragmenta por segmentos de entre 200-400 aminoácidos y estos fueron modelados usando el software Modeller y para zonas donde Modeller presentaba problemas se usó el servidor web Swiss Model, de esta manera se modelaron los distintos segmentos de la proteína. Al tener todos estos segmentos cada uno fue unido usando el software Chimera, hasta completar la proteína.

**Conclusiones:** Se encontró que al alinear las dos estructuras completas, la wildtype con la mutada, el RMSD es 0.034 Å, un cambio imperceptible, mientras que en el loop de la mutación S713G tenemos un RMSD de 0.700 Å, lo cual es un

cambio minino, sin embargo quedan pendientes estudios futuros para evaluar con dinámica molecular si esta mutación en este punto afecta en el tiempo la estructura de la proteína, el resultado de la proteína con una estructura bastante compleja, grande, alargada muy difícil de analizar.

De momento la principal mutación que afectaría a la proteína sería la del codón prematuro de parada, lo que puede explicar los rasgos fenotípicos del paciente analizado en esta primera fase.

#### PALABRAS CLAVE

Codón de parada; Fibrilina; Nosología de Ghent; Síndrome de Marfan; análisis bioinformático, Polimorfismo

## 1.1 Abstract

**Background:** Marfan syndrome (MFS) is an autosomal dominant disorder, caused by mutations in the gene encoding fibrillin-1, it is a glycoprotein component of elastic fibers that has important structural and regulatory functions in the extracellular matrix, which leads to dysregulation of transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) signaling, which affects the skeletal, ocular, and cardiovascular systems of connective tissue. These affected patients have a shortened life expectancy, largely dependent on cardiovascular complications. Its good prognosis will depend on an efficient diagnosis, treatment and the knowledge of the patient of his disease.

**Objectives:** To identify the polymorphisms that influence the expression of the phenotype and quality of life of an individual with Marfan Syndrome.

**Materials and Methods:** For this we take the result of the molecular study carried out by the patient, using the Sanger sequencing method, which was processed and its performance characteristics were determined by the Jhon Welsh Cardiovascular Diagnostic Laboratory (Baylor College of Medicine (BCM) Houston Texas). This laboratory is certified under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA-88), which allowed the sequences of the study result to be achieved. The results of the sequencing were subjected to a bioinformatic analysis to relate the polymorphisms found in the patient with Marfan Syndrome, using tools such as: Homology modeling, which consists of aligning the amino acid sequence of the protein with sequences of proteins whose structure is already known, based on observations where proteins with similar functions have similar structures (homologous proteins), these proteins are used whose structure is already known to fold the problem protein, the proteins used as templates are Obtained from the public database as PDB. In some cases, the problem protein presents mutations that are of our interest and need to be studied and analyzed, for this, additional steps

were carried out in the modeling of the protein to add these mutations and thus verify how they affect the protein itself. These mutations previously identified with techniques such as sequencing and alignment were then reproduced in our three-dimensional structure.

**Results:** When performing the analysis of the results obtained, it shows us a couple of mutations not reported and which were not related to the disease. We have a mutation changing a Serine for a Glycine (S713G) it is evident that it does not occur within any domain, it is in a loop, where we have a change of a hydrophobic amino acid for another hydrophobic amino acid and the appearance of a premature stop codon due to the mutation of a glutamic acid (E2097X). The appearance of this stop codon would leave the protein incomplete, leaving 774 amino acids outside, this cut occurs in a TB-type domain and would leave out 10 domains of different types (TB, EGF\_CA, vWFA and cEGF), this finding is what most affects the phenotype of the patient, as it is a multi-domain protein. Because it is a protein of 2871 amino acids very long for its analysis of fragments by segments of between 200-400 amino acids and these were modeled using the Modeller software and for areas where Modeller presented problems the Swiss Model web server was used, in this way they were modeled the various segments of the protein. Having all these segments, each one was joined using Chimera software, until the protein was completed.

**Conclusions:** It was found that when aligning the two complete structures, the wildtype with the mutated one, the RMSD is 0.034 Å, an imperceptible change, while in the loop of the S713G mutation we have an RMSD of 0.700 Å, which is a tiny change. However, future studies are pending to evaluate with molecular dynamics if this mutation at this point affects the structure of the protein over time, the result of the protein with a rather complex, large, elongated structure that is very difficult to analyze.

For now, the main mutation that would affect the protein would be the premature stop codon, which may explain the phenotypic traits of the patient analyzed in this first phase.

## KEYWORDS

Stop codon; Fibrillin; Ghent nosology; Marfan syndrome; bioinformatic analysis, polymorphism

## Tabla de Contenido

### Pág.

Contenido

<b>1. Resumen .....</b>	<b>V</b>
1.1 Abstract.....	VIII
<b>2. Introducción.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Problema de Investigación .....</b>	<b>20</b>
3.1 Justificación .....	24
<b>4. Objetivos .....</b>	<b>27</b>
4.1 Objetivo General .....	27
4.2 Objetivos específicos .....	28
<b>5. Marco Teórico .....</b>	<b>28</b>
5.1 Genética .....	28
5.1.1 Proteínas de unión a la Fibrilina 1 .....	35
5.1.2 Patogenicidad identificada con el SMF .....	38
5.1.3 Correlación genotipo-fenotipo .....	39
5.1.4 Genes TGFBR 1 y 2 (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2) .....	40
<b>6. Modelamiento Molecular de Proteínas.....</b>	<b>40</b>
6.1 Mutación de proteínas.....	43
<b>7. Cuadro clínico.....</b>	<b>43</b>
<b>8. Diagnóstico.....</b>	<b>46</b>
8.1 Guías de diagnóstico clínico .....	51
8.2 Nosología de Ghent .....	52
8.3 Consideraciones Clínicas del SMF.....	53
8.3.1 Criterios cardiovasculares.....	53
8.3.2 Criterios oculares.....	53
8.3.3 Criterios sistémicos.....	53
8.4 Manejo y Seguimiento.....	54

<b>9. Diseño Metodológico .....</b>	<b>55</b>
9.1 Tipo de Estudio .....	55
9.2 Área de Estudio .....	55
9.3 Población y Muestra.....	56
9.4 Instrumento de Captura de Datos .....	56
9.4.1 Validación del Instrumento.....	56
<b>10. Resultados y discusión.....</b>	<b>57</b>
10.1 Características clínico - epidemiológicas del paciente .....	57
10.1.1 Historia Clínica del paciente: .....	57
10.1.2 Árbol genealógico de paciente con Síndrome de Marfán.....	58
10.1.3 Hallazgos del Examen Físico: .....	58
10.1.4 Resultados de estudios diagnóstico .....	61
10.1.5 Análisis de secuencia del gen <i>FBN1</i> .....	62
10.1.6 Análisis del resultado del modelamiento de la proteína .....	67
10.1.7 Calidad de vida relacionada con la salud (CVS) .....	70
10.1.8 Resultados variables sociodemográficas.....	72
<b>11. Marco ético .....</b>	<b>73</b>
<b>12. Conclusiones y Recomendaciones.....</b>	<b>76</b>
12.1 Conclusiones .....	76
12.2 Recomendaciones .....	77
<b>13. Aportes a la literatura científica .....</b>	<b>78</b>
<b>14. Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>79</b>

## Lista de Figuras

Figura 1 . Historia del Síndrome de Marfan - SMF 1 .....	21
Figura 2 Fisiopatología del SMF .....	30
Figura 3. Regulación del Complejo LCC. ....	30
Figura 4. Ilustración FBN1 y LTBP1 .....	31
Figura 5. Estructura de las microfibrillas .....	32
Figura 6. Representación esquemática de las principales etapas subyacentes a la formación de microfibrillas y fibras elásticas.....	33
Figura 7. Estructura y organización de los dominios de la fibrilina-1.....	34
Figura 8. Estructura y organización de los dominios de la fibrilina-1 en fotografía .....	34
Figura 9. Proteínas de unión a la fibrilina-1 .....	35
Figura 10. Proteínas de unión a la fibrilina-1 y su interacción.....	36
Figura 11. Síndrome de Marfan de tipo Neonatal.....	37
Figura 12. Pasos involucrados en modelamiento molecular de proteínas .....	42
Figura 13. Árbol genealógico de paciente con Síndrome de Marfan (SMF).....	58
Figura 14. Hallazgos clínicos del paciente con síndrome de Marfan (SMF).....	61
Figura 15. Hallazgos Radiológicos del paciente con síndrome de Marfan (SMF).....	61
Figura 15. Hallazgos Ecocardiograma del paciente con Síndrome de Marfan (SMF).....	62
Figura 16. Reporte del gen FBN1 del paciente estudio .....	63
Figura 17. Reporte del gen FBN1 del paciente estudio .....	66
Figura 18. Procedimiento del Modelamiento de Proteína del paciente estudio.....	68
Figura 19. Resultado del Modelamiento de Proteína <i>FBN1</i> del paciente estudio.....	68
Figura 20. Pasos para el Modelamiento de Proteína <i>FBN1</i> del paciente estudio .....	69

## **Lista de tablas**

Tabla 1. Criterios diagnósticos de SMF según la Nosología de Ghent-2. ....	<b>48</b>
Tabla 2. La Nosología de Ghent 2010: el diagnóstico de SMF requiere de 2 elementos positivos .....	<b>50</b>
Tabla 3. Score de Hallazgos Sistémicos .....	<b>51</b>
Tabla 4. Signos y síntomas característicos del paciente en estudio.....	<b>59</b>
Tabla 5. Polimorfismos identificados en el estudio del paciente .....	<b>64</b>
Tabla 6. Resultados de las variable sociodemográficas en el estudio del paciente.....	<b>72</b>
Tabla 7. Resultados de las variable de interés en el estudio del paciente .....	<b>73</b>

## **2. Introducción**

El síndrome de Marfan (SMF) es uno de los trastornos hereditarios más comunes que afectan al tejido conectivo, una enfermedad hereditaria autosómico dominante, pleiotrópica, con manifestaciones clínicas diversas, sin predilección por género o grupo étnico o racial y con una incidencia informada de 1 en 3000 a 5000 individuos, presenta una penetrancia completa con expresión variable, que se ajusta a la definición europea de enfermedades raras (1)(2)(3).

El SMF es caracterizado por una alteración sistémica del tejido conectivo con manifestaciones clínicas evidentes a nivel ocular, en el sistema esquelético y cardiovascular. Fue descrita por primera vez por Antoine-Bernard Marfan en 1896, evidenciando la asociación de extremidades delgadas con anomalías esqueléticas en una niña de 5 años. La identificación temprana de los pacientes con riesgo de SMF mejora de manera significativa la esperanza de vida (4).

La diversidad de problemas físicos asociados puede causar morbilidad severa y condicionar la calidad y esperanza de vida de los pacientes con esta enfermedad, lo que constituye una amenaza real para su bienestar psicológico (5). Las enfermedades raras son a menudo crónicas, progresivas, degenerativas e incapacitantes (6).

Los avances realizados en los últimos años a nivel molecular contribuyeron para el estudio de la enfermedad, lo que lleva al descubrimiento de su principal mecanismo patogénico y la comprensión de sus causas (7).

La gran mayoría de los casos de SMF es debido a mutaciones en el gen *FBN1* está situado en el cromosoma 15q21 que codifica la fibrilina-1, es una glicoproteína estructural de las fibras elásticas de la matriz extracelular del tejido conectivo que se expresa en un conjunto diverso de órganos y tejidos celulares, como la aorta, el periostio o el ligamento suspensorio del ojo (8). El déficit de la fibrilina puede comprometer tejido de sostén proceso de regulación de la función y el factor de crecimiento transformante / TGF- $\beta$ , una familia de citoquinas que interfiere en los factores de crecimiento de la célula (9). El gen *FBN1* es de tamaño grande y tiene muchas áreas de codificación y pueden tener diferentes mutaciones causales (10). Actualmente en la literatura están reportadas y documentadas más de 1800 variantes patogénicas en el gen *FBN1*. Estas variantes son responsables de muchas de las manifestaciones clínicas que observamos en los pacientes (10).

Todos los sistemas orgánicos contienen tejido conectivo y el SMF implica una variedad de manifestaciones clínicas en diversos tejidos del cuerpo, especialmente en el sistema ocular, esquelético y cardiovascular (11). Las manifestaciones oculares más comunes destacan la miopía, la dislocación del cristalino, desprendimiento de retina, glaucoma y cataratas (11). Los defectos óseos descritos son el crecimiento desproporcionado de los huesos largos, escoliosis, superposición dental y la flexión del paladar (12). Los cambios cardiovasculares son aquellos que amenazan la vida de estos pacientes, y determinan en gran medida el pronóstico de este síndrome, incluyendo prolapso de la válvula mitral y la regurgitación mitral posterior y el segmento ascendente dilatada de la aorta, este cuadro clínico se observa en el 90% de los pacientes con SMF (13). También se describe la enfermedad pulmonar restrictiva y el riesgo de neumotórax espontáneo, ectasia dural, estrías atrófica en la piel y riesgo de hernia inguinal (14). Los niños con SMF parecen tener una edad superior a su edad cronológica y la mitad de ellos presenta trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo problemas de aprendizaje, déficit de atención y problemas de comunicación verbal (15).

Teniendo en cuenta su baja prevalencia, el SMF normalmente recibe poca atención por parte de las autoridades sanitarias, se enfrenta a numerosos obstáculos para acceder a la atención, incluyendo la falta de conocimientos científicos sobre la enfermedad, que llevan al retraso en el diagnóstico, la falta de atención multidisciplinaria, la falta de información de calidad y apoyo psicológico durante el establecimiento de diagnóstico, la desigualdad y la falta de acceso al tratamiento y la rehabilitación, la insatisfacción con la pérdida de confianza en los servicios médicos y el rechazo de la sociedad (16).

El papel de las pruebas genéticas para el diagnóstico sigue siendo limitado y es difícil o incluso imposible predecir la gravedad de la enfermedad. El fenotipo se basa en la naturaleza o ubicación de una mutación en *FBN1* (17), sin embargo, las bases celulares y moleculares de la etiología de los fenotipos asociados con SMF siguen siendo poco conocidas. Los efectos fenotípicos de esta condición son en muchos casos comunes a la población en general y muy variables, suelen afectar a los miembros de la misma familia en diferentes grados y algunas características son sólo aparentes con los años, lo cual puede dificultar el establecimiento de un diagnóstico precoz (18). Teniendo en cuenta su variabilidad fenotípica y el aporte de las pruebas de laboratorio de alta sensibilidad y especificidad, el diagnóstico diferencial de estas enfermedades se basa principalmente en la revisión de una serie de criterios definidos por los expertos internacionales establecidos en las publicaciones de revistas científicas como criterios nosológicos Ghent y que incluye datos relacionados con manifestaciones clínicas mayores y menores y la historia familiar de la enfermedad (13).

Como resultado de los avances médicos en las últimas décadas, el diagnóstico oportuno mejora el pronóstico de la enfermedad, la vigilancia clínica adecuada y establece un conjunto de medidas profilácticas y terapéuticas (19). La adjudicación del diagnóstico se puede hacer durante la infancia o la edad adulta joven para las personas más afectadas, lo que les da mayor número de

oportunidades para adoptar estilos de vida saludables y comportamientos de prevención de morbilidad asociada (18)(20).

El diagnóstico de la SMF implica un enfoque multidisciplinario que incluye típicamente genetista, oftalmólogo, cardiólogo, ortopedista y cirujano cardiovascular con formación especializada o experiencia clínica en el tratamiento de esta enfermedad (21). La atención primaria juega un papel extremadamente importante en el seguimiento clínico de estos pacientes, ya que puede coordinar la asistencia de las diferentes especialidades médicas y responder a las preocupaciones mundiales, estimular la adhesión y facilitar la adquisición individual de conocimientos y estrategias afrontamiento.

La evaluación diagnóstica de SMF es compleja debido a la variabilidad fenotípica significativa de los individuos afectados, la edad de aparición de muchas de sus manifestaciones clínicas, la falta de normas de diagnóstico claro y el diagnóstico diferencial extenso (13). Debido al considerable solapamiento clínico, podría ser confundido con otros trastornos hereditarios del tejido conectivo tales como el síndrome Loeys-Dietz, aneurisma aórtico, bloqueo auriculoventricular con la dilatación de la aorta, fenotipo familiar MASS subluxación cristalina, y Ehlers-Danlos (3)(19)(22).

El SMF es un ejemplo de una enfermedad genética crónica diagnosticada a una edad temprana y que requiere atención de por vida (23). El autocontrol de una enfermedad crónica requiere la adquisición de habilidades de autocuidado, como la búsqueda de conocimiento, el cumplimiento de recomendaciones médicas, la práctica de comportamientos saludables y la auto vigilancia de por vida.(24) Una persona con una enfermedad genética crónica necesita empoderamiento de su enfermedad y conocimiento de los síntomas asociados con su mutación genética.

Las variantes genómicas, como los SNP, desempeñan un papel vital con respecto a la susceptibilidad a la enfermedad y la respuesta a los fármacos entre los individuos. Para detectar estas variantes se pueden aplicar distintas técnicas

tanto *in vitro* o *in silico*, donde estas últimas han ido ganando más relevancia en los últimos años. Dentro de estas técnicas *in silico* encontramos análisis bioinformático, simulaciones, ya sean de sistemas biológicos, químicos o físicos, cálculos de energía e interacciones, etc. El análisis bioinformático se centra en técnicas *in silico* enfocadas a sistemas biológicos, por lo que encontramos metodologías para estudiar secuencias de aminoácidos, tales como alineamiento, estudiar proteínas, tales como acoplamiento molecular (*docking* en inglés) o dinámica molecular, por mencionar algunas (25)(26)(27).

Los análisis bioinformáticos y las técnicas *in silico* en general se han visto favorecidas por los avances tecnológicos, estos han ampliado las capacidades en cuanto a la gran cantidad de datos que pueden ser analizados y la manera como estos pueden ser interpretados, un ejemplo claro es la dinámica molecular, la cual se ha visto favorecida aumentando la cantidad de tiempo que puede ser simulado (28).

Dentro del campo de la medicina el análisis bioinformático ha ayudado a comprender mejor las enfermedades, permitiéndonos revelar el mecanismo molecular de la misma, detectar mutaciones y como estas están relacionadas con las características del paciente (24). No solo eso, comprender el mecanismo molecular de una enfermedad sino que permite buscar formas de inhibir este mecanismo y así detener la enfermedad o analizar las complicaciones a mediano y largo plazo, datos importantes para el pronóstico de la enfermedad del paciente (29).

Por lo que en este trabajo se busca a través de un estudio de caso clínico acompañado con técnicas bioinformáticas dar nuevas perspectivas para analizar las mutaciones encontradas en este paciente, las cuales nos dan pie en primer paso para estudios futuros y comprender la multiplicidad de interacciones de proteínas de las fibras elásticas con una clara oportunidad para intervenir y reconocer los procesos de la enfermedad y los mecanismos de envejecimiento.

### 3. Problema de Investigación

El SMF es una enfermedad multisistémica hereditaria de características autosómico dominante, afecta a ambos sexos y su causa es por variantes genéticas en el gen *FBN1*, que está compuesto de 65 exones, 2871 aminoácidos, 59 dominios que codifica la fibrilina-1, una glucoproteína con peso molecular de aproximadamente 350 kDa, componente principal de las microfibrillas de la matriz extracelular, lo que implica que las diversas variantes genéticas se traducen en daño en el tejido conectivo. Esta enfermedad tiene una incidencia de 1 por cada 5.000 nacimientos vivos de los cuales el 25% representan mutaciones *de novo* (12). El SMF fue descrito por primera vez por Bernard-Jean Antoine Marfan en 1896 al observar anomalías del desarrollo en una niña de 5 años. En 1931 el científico Herculius Jacobus Marie Wave demostró al SMF como un trastorno hereditario y uso por primera vez el término de Síndrome de Marfan; en 1955 el padre de la genética médica Victor A. McKusick incluyó esta enfermedad en la categoría de enfermedades del colágeno de tipo hereditario; en 1986 Sakai y sus colaboradores demostraron que la Fibrilina 1 es el principal componente de la matriz extracelular presente en todos los tejidos y se identificaron los primeros criterios diagnósticos de la enfermedad llamado (Nosología de Berlín), en 1991 después de varios estudios se identificó del gen que codifica la *FBN1* y se amplió el conocimiento global de la enfermedad (3). El SMF ha tenido en los últimos años un aumento en el interés por el análisis y detección de las variantes genéticas en el gen de la *FBN1* asociados con las características físicas del paciente, cambiando de forma radical el pronóstico

de la enfermedad. En 1996 con la identificación del gen *FBN1* y los criterios de Ghent mejoraron su utilidad en el diagnóstico clínico en adultos, pero solo hasta el año 2010 se asignó un peso todavía mayor a los estudios genéticos en el diagnóstico del SMF y de los síndromes relacionados, aunque no es significativo el uso diagnóstico en niños, adolescentes y adultos jóvenes. En la figura 1 podemos evidenciar la línea de tiempo de la historia del SMF.(14). Como estudios de apoyo diagnóstico están descritos, la Tomografía Axial Computarizada (TAC), Ecocardiograma Transtorácico y el estudio de Resonancia Magnética (RM) de tórax.

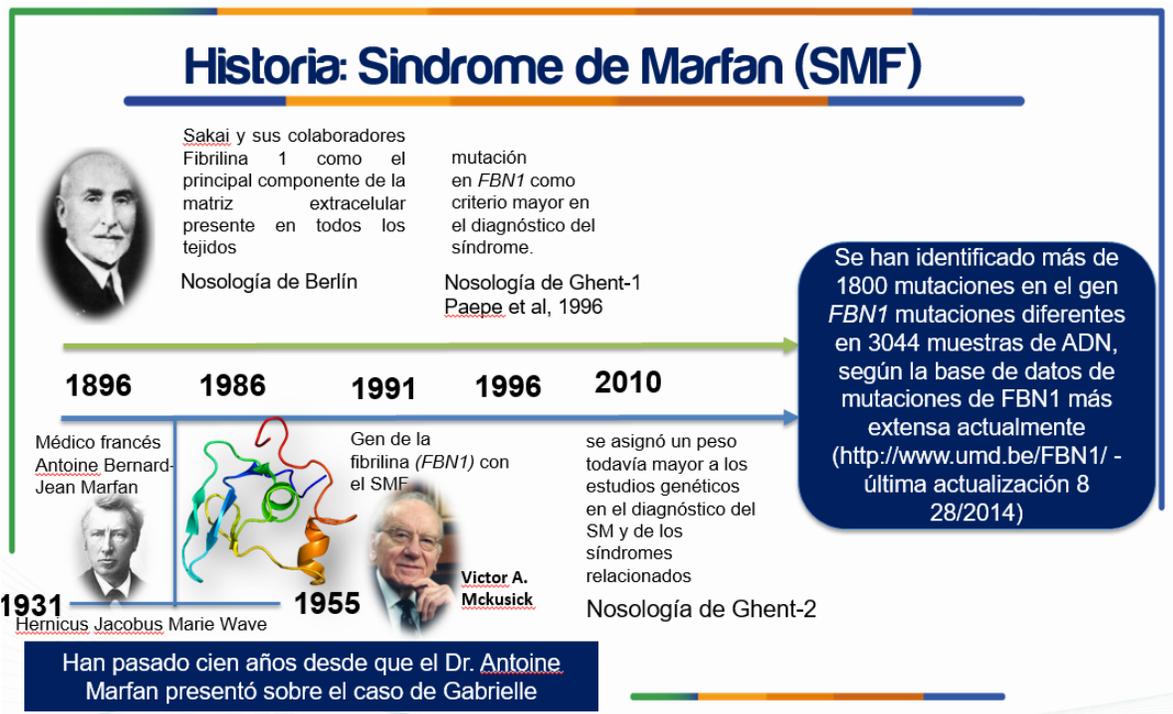


Figura 1 . Historia del Síndrome de Marfan - SMF 1

Fuente: Propia, esquema elaborado por Karin Rondón.

En Colombia se define el concepto de enfermedades huérfanas aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenaza la vida y con una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 personas, comprenden las enfermedades raras, las ultra

huérfanas y olvidadas. (Ley 1392 de 2010/Ley 1438 de 2011). Con la Ley Estatutaria en el 2013 a los pacientes con enfermedades huérfanas se consideran “Sujetos especiales de protección”; en el 2015 con la Resolución 2048 se reglamenta el listado de enfermedades huérfanas enumerando 2149 patologías reportadas para el país, de igual forma la Circular 049 del 2015 emitida por el Instituto Nacional de Salud establece como evento de vigilancia en salud pública y deben ser reportadas como evento de notificación obligatoria en el (SIVIGILA) ya sea con diagnóstico confirmado con pruebas de laboratorio o por consenso clínico.

El conocimiento de la comunidad sobre el SMF es muy poco. Resulta urgente cambiar la mirada de este tipo enfermedades raras, sus limitaciones y discapacidades. Todo el equipo multidisciplinario que maneja el paciente como los médicos, biólogos, comunicadores, promotores de salud, académicos; tenemos que trabajar para educar e informar a la comunidad sobre este tipo de enfermedades.

Los estudios moleculares son una herramienta para el diagnóstico etiológico en los pacientes en sus diferentes formas de presentación clínica, desde lo atípico a la presentación leve, el rol que los estudios moleculares es fundamental para descifrar los resultados genéticos; desarrollar estrategias terapéuticas; y guiar a los profesionales en el abordaje de esta enfermedad, con diagnósticos oportunos podemos aportar guías y lineamientos al manejo preventivo de los pacientes portadores y la consejería genética útil para intervenir en el desarrollo la historia natural de la enfermedad.

La esperanza de vida para quienes padecen SMF está en discusión, pero la medicina basada en la evidencia indica que oscila entre los 32 y 50 años; en el mejor de los casos algunas personas pueden llegar hasta los 70 años. Un estudio clásico de la esperanza de vida en referencia con el acceso y disponibilidad a tratamiento médico y quirúrgico se documentó principios de la década de los 70, al evaluar la expectativa de vida y analizar 74 muertes en 257 personas afectadas con 50% de hombres y mujeres muertos a la edad de 40 años y 48 años,

respectivamente, lo que correspondió a una reducción de la expectativa de vida.(5) Las muertes se debieron a la rotura del aneurisma aórtico en 12 pacientes(16%), disección del aneurisma aórtico en ocho pacientes (11%), muerte quirúrgica en el intento de reparación de la aorta en cuatro pacientes (5%), insuficiencia de la válvula aórtica en 14 pacientes (19%), insuficiencia cardíaca congestiva en ocho pacientes (11%), endocarditis bacteriana en dos pacientes (3%), fibrilación ventricular después de cirugía ortopédica en uno paciente (1%), muerte súbita inexplicable en tres pacientes (5%) y suicidio en un paciente (1%), mientras que los pacientes restantes fallecieron por causas diversas o por causas desconocidas (5)(11).

La evolución de las técnicas quirúrgicas sobre todo en cirugía aórtica mejoró la expectativa de vida, al igual que incorporar nuevos tratamiento farmacológicos después de los años 70s; un estudio multicéntrico documentó que la esperanza de vida de los pacientes con SMF había aumentado en más del 25% desde 1972, donde se documentaron los beneficios tanto de la cirugía cardiovascular como de la terapia farmacológica (30).

La calidad y esperanza de vida dependen en gran medida del diagnóstico oportuno, el tratamiento, seguimiento y la cirugía preventiva de la aorta. Los tratamientos quirúrgicos para corregir las lesiones oculares y cardiovasculares asociados al SMF son una de las pocas opciones que tienen las personas que padecen el SMF para mejorar su calidad de vida (30).

Los avances en el manejo clínico del SMF han aumentado la esperanza de vida de los individuos afectados, a pesar de estos avances, las personas con SMF siguen siendo vulnerables a la estigmatización social similar a las personas con otras afecciones genéticas visibles. El modelo autorregulador de la enfermedad predice que la influencia social, como las creencias y experiencias con el estigma, puede influir en la forma en que las personas afectadas ven su enfermedad, incluidas las cognitivas (creencias) con respecto a sus consecuencias (18). Es por eso por lo que las manifestaciones son variables y dificulta su diagnóstico. Por otra

parte, después una búsqueda en distintas bases de datos, reconocidas a nivel mundial se evidencio que existen pocos estudios de la enfermedad en Colombia, lo cual dificulta aún más su diagnóstico, por lo cual surge la pregunta.

¿Cuáles son las características fenotípicas y clínicas de un paciente colombiano con síndrome de Marfan, relacionando el conocimiento de su enfermedad y su calidad de vida?

### **3.1 Justificación**

Este trabajo se propone como una contribución para ampliar los conocimientos sobre el SMF teniendo claro que es un trastorno hereditario con penetrancia completa, pero de expresividad variable(7); a que en la actualidad no se encuentran registros completos de las variantes del gen *FBN1*. Este trabajo amplía el conocimiento sobre la genética molecular del gen *FBN1* en el SMF al identificar los nuevos Polimorfismos de Nucleótidos Simples (SNPs) asociados con esta patología, con el ánimo de robustecer las bases de datos sobre las variantes genotípicas en que modifiquen las proteínas estructurales del tejido conectivo y de esta manera facilitar el diagnóstico de la enfermedad para mejorar la calidad de vida de los individuos.

En el SMF se han identificado más de 1800 mutaciones en el gen *FBN1* mutaciones diferentes en 3044 muestras de ADN, según la base de datos de mutaciones de *FBN1* más extensa actualmente (<http://www.umd.be/FBN1/> - última actualización 8 28/2014)(31). Las mutaciones se encuentran en toda la longitud del gen y solo el 12% de todas las mutaciones de *FBN1* notificadas, son recurrentes(10). Las mutaciones más frecuentes relacionadas con el SMF que se clasifican en cinco grupos: I) mutaciones con cambio de sentido, II) mutaciones que introducen un codón de terminación prematura, III) mutaciones que afectan los lugares de ensamblaje, IV) deleciones multiexónicas y V) pequeñas deleciones o

inserciones que no afectan al marco de la lectura (19). Además se han identificado otros genes relacionados con la enfermedad con fenotipos muy parecidos al SMF, con los que es necesario realizar un diagnóstico diferencial como el TGF-BR 1 y 2 (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2) (32).

Se conoce que el 75% de los casos que existen, tienen antecedentes familiares. No obstante, en el 25% se detectan mutaciones *de novo*. En la literatura está documentada más de 1800 variantes patogénicas en el gen FBN. Las manifestaciones clínicas del SMF pueden variar según el tipo de variante patogénica. La proteína fibrilina 1 tiene 59 dominios de los cuales 47 dominios son similares al factor de crecimiento epidérmico (EGF) de los cuales 43 dominios corresponden a factor de crecimiento epidérmico unido al calcio (cbEGF) y ocho dominios de unión al factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ). Cada uno de los dominios similares a EGF tiene seis residuos de cisteína altamente conservados y cada uno de los dominios de unión de TGF- $\beta$ . Estas cisteínas forman enlaces disulfuro en pares, y estos enlaces son importantes en el establecimiento de la estructura tridimensional de la proteína. En consecuencia, los dominios y residuos que muestran variantes patogénicas juegan un papel importante en los hallazgos clínicos (10), y la mayoría de ellas son del tipo de cambio de sentido (*missense-type*), afectando algún aminoácido de los 2.871 que conforman la proteína, usualmente lo observamos en los dominios homólogos a los del factor de crecimiento epidérmico (EGF), y afectando residuos de cisteína o aminoácidos implicados en el transporte de calcio (33).

Según el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, en el mundo se han identificado entre 6.000 y 7.000 enfermedades huérfanas (34). A nivel nacional, mediante la dirección del sistema de vigilancia y análisis del riesgo en salud pública a través del análisis del documento “protocolo de vigilancia en salud pública (huérfanas-raras, código:342) del Instituto Nacional de Salud, evidencia que la prevalencia de enfermedades huérfanas en Colombia en los últimos 10 años por

departamento se encuentra así: en Bogotá D.C 32.65%, Antioquia 14. 13%, Valle del cauca 7.68%, Cundinamarca 6.64%, Santander 4.65% y Atlántico 3.38% (34). Después de una exhaustiva búsqueda en distintas bases de datos a nivel mundial se evidenció que existen pocos estudios de este síndrome a nivel nacional, lo cual demuestra los grandes vacíos en el conocimiento del SMF; por otra parte este reporte de caso hace una descripción de una mutación nunca antes registrada en el mundo, por lo que representa un gran avance, así mismo se adjunta un cuestionario el cual mide cualitativamente el conocimiento o en su defecto el desconocimiento por parte del paciente acerca del SMF. Evidenciándose que realmente si hay desconocimiento y esto retrasó el diagnóstico precoz, el cual, a pesar de ser una responsabilidad médica, se requiere que la población se empoderará-más de sus patologías.

Con el gran desarrollo que ha tenido la bioinformática, gracias al apoyo tecnológico de los computadores con más poder de cálculo y software con mayor capacidad para hacer estos cálculos con aplicación a moléculas de importancia biológica, tales como proteínas y otro tipo de macromoléculas de interés. De esta forma, la bioinformática se encuentra muy ligada a la biología, principalmente por su gran apoyo en distintas ramas de esta (34)(35). Además, con el avance de nuevas herramientas bioinformáticas aplicadas a la biología molecular se pueden establecer nuevos estándares que permitan el desarrollo de la investigación no sólo en el campo de la genética médica sino de la biología en general.

El campo de la bioinformática juega un papel crucial en revelar el mecanismo molecular que evidencia las variantes genéticas asociadas a las características del paciente. Los métodos computacionales de alta gama, como las Técnicas *In Silico*, han demostrado ser un enfoque constitutivo para detectar los cambios menores asociados con un SNP para una mejor comprensión de la relación estructural y funcional (25)(35). El modelamiento molecular hace referencia al uso de distintas herramientas con las cuales se busca crear o preparar una proteína

para su posterior análisis por distintas técnicas *in silico* como pueden ser el acoplamiento molecular (docking) o la dinámica molecular (36)(37).

El modelamiento de estructura de proteínas se refiere al esfuerzo de generar modelos tridimensionales a partir de secuencias de aminoácidos utilizando algoritmos informáticos; estos procesos requieren de la intervención del conocimiento del experto combinado con la información bioquímica (como la función de la proteína, su mutagénesis, sus residuos e interacciones) lo que indica en el montaje de la estructura que modelo a seguir o utilizar (38).

Este trabajo se propone como una contribución para ampliar los conocimientos sobre el SMF; que en la actualidad no se encuentran registros completos de las variantes del gen *FBN1*. En este trabajo ampliamos el conocimiento sobre la genética molecular del gen *FBN1* en el SMF al identificar los nuevos Polimorfismos de Nucleótidos Simples (SNPs) asociados con esta patología, con el ánimo de robustecer las bases de datos sobre las variantes genotípicas en que modifiquen las proteínas estructurales del tejido conectivo y de esta manera facilitar el diagnóstico de la enfermedad para mejorar la calidad de vida de los pacientes que la padecen(39).

## **4. Objetivos**

### **4.1 Objetivo General**

Identificar los polimorfismos que influyen en la expresión del fenotipo y calidad de vida de un individuo con Síndrome de Marfan.

## 4.2 Objetivos específicos

- Describir el perfil sociodemográfico y calidad de vida de un paciente con SMF.
- Evaluar el nivel de conocimiento de un paciente con SMF sobre su enfermedad.
- Analizar los resultados de la secuenciación utilizando análisis bioinformático para correlacionar la expresión del fenotipo del paciente.

## 5. Marco Teórico

### 5.1 Genética

El SMF es una mutación heterocigota en el gen que codifica la *FBN1* es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por una completa y alta penetrancia, con expresión variable(39). Esta hace referencia al porcentaje de portadores de la mutación transmiten la enfermedad. La penetrancia de las mutaciones en *FBN1* es considera cercana al 100% y está relacionada al cromosoma 15 (15q21.1)(9). Se han presentado casos excepcionales en los que la penetrancia ha sido incompleta. Hay que tener en cuenta que muchas de las manifestaciones de SMF son edad-dependientes; así, un niño puede ser portador de la mutación y sólo desarrollar rasgos de la enfermedad cuando llegue a la edad adulta(40). La fibrilina-1 es una glicoproteína de matriz ampliamente distribuidas en tejidos elásticos y no elásticos. Los monómeros de fibrilina-1 se asocian para formar complejos macroagregados extracelulares denominados microfibras que formar parte de fibras elásticas (41).

El SMF clásico se asocia con una mutación en el gen *FBN1*, es una glicoproteína de 350 kD, sintetizada como un precursor de 375 kD que se procesa y secreta en la matriz extracelular (MEC). Se polimeriza para formar microfibrillas y s de FBN1 encontrados en LTBP como se evidencia en la figura 4; en este sentido ayuda a estabilizar las proteínas de unión del factor de crecimiento transformante  $\beta$  latente (LTBP) en la MEC. Los LTBP mantienen el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) en un estado inactivo, en la figura 2 podemos evidenciar con más claridad la estabilidad de este complejo de unión. Un fallo de la interacción entre fibrilina-1 y LTBP puede resultar en un exceso de señalización de TGF- $\beta$  (42)(43)(44). En este sentido el TGF- $\beta$  conforma un complejo latente de unión (LCC) entre el TGF- $\beta$  como se evidencia en la figura 3, las proteínas de unión del LTBP y el péptido asociado a la latencia (LAP), estos complejos a través de métodos inmunoquímicos se unen a las proteínas de unión del LTBP en sitios específicos de la matriz extracelular en los dominios homólogo esta interacción permite estabilizar el complejo LCC de acuerdo a la señalización libera o suprime TGF- $\beta$  en la matriz extracelular(39).

Cuando tenemos una mutación en el gen *FBN1* esto permite que se desarrolle un secuestro inadecuado del complejo LLC en la matriz extracelular lo que permite activar TGF- $\beta$  y este libre y activo interactúa con TGF- $\beta$ II que se encuentra presente en la superficie celular y mediante el proceso de transforilación activa a TGF- $\beta$ I que este a su vez recluta y fosforila un receptor SMAD regulado que unido a SMAD4 que no son más que factores de transcripción que traducen las señales del TGF- $\beta$  que al entrar SMAD4 al núcleo celular y los factores de transcripción dan como resultados supresión de genes que expresan como las manifestaciones clínicas del paciente (39).

ESQUEMA QUE ILUSTRAR LA REGULACIÓN NORMAL DEL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMADOR BETA POR MICROFIBRILLAS Y LAS REPERCUSIONES ASOCIADAS CON EL DÉFICIT DE MICROFIBRILLAS EN PACIENTES CON MARFAN

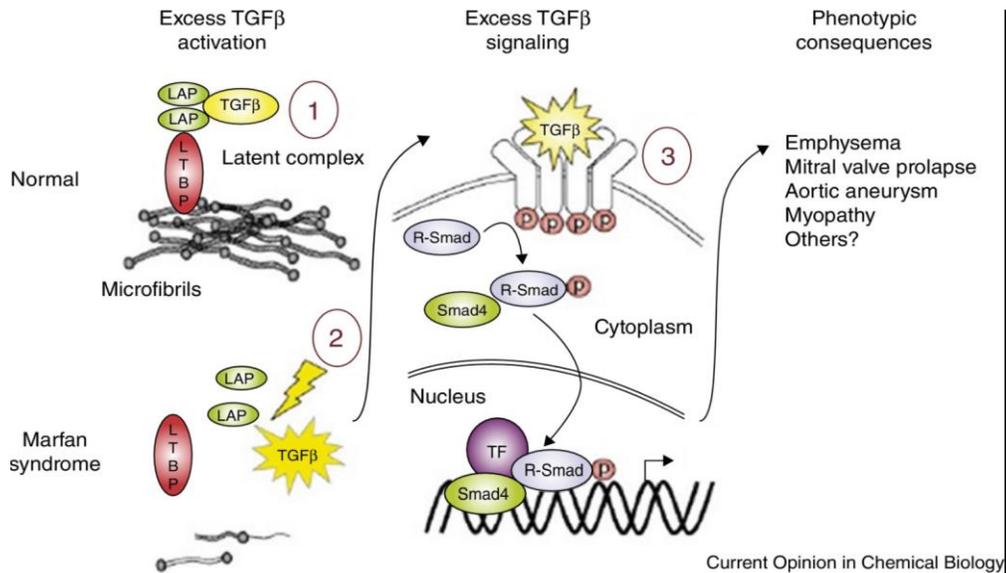
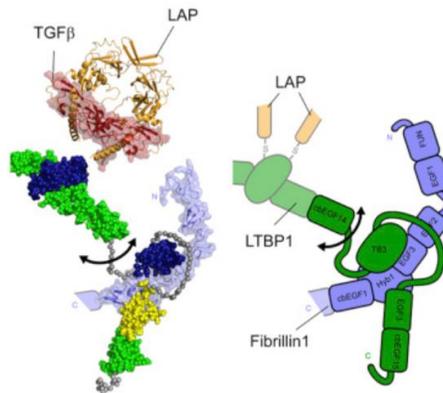


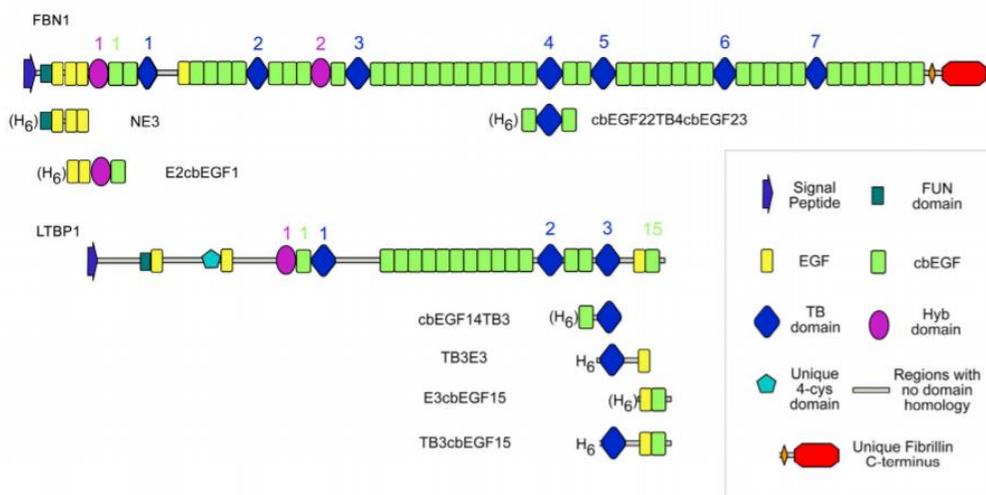
Figura 2 Fisiopatología del SMF

Fuente: Revisión Síndrome de Marfan revisado de la genética a la clínica Sónia Gomes Coelho, \*, Ana G. Almeida ba Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã, Portugal b Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Lisboa, Lisboa , Portugal Recibido el 1 de febrero de 2019; aceptado el 8 de septiembre de 2019(39)

Figura 3. Regulación del Complejo LCC.



Fuente: La región N-terminal de fibrilina-1 media una interacción bipartita con LTBP1 Ian B. Robertson, 1 Hans F. Dias, 1 Isabelle H. Osuch, 1 Edward D. Lowe, 1 Sacha A. Jensen, 1 Christina Redfield, 1 y Penny A. Handford1. , bajo la licencia de atribución Creative Commons / dominio público (45).

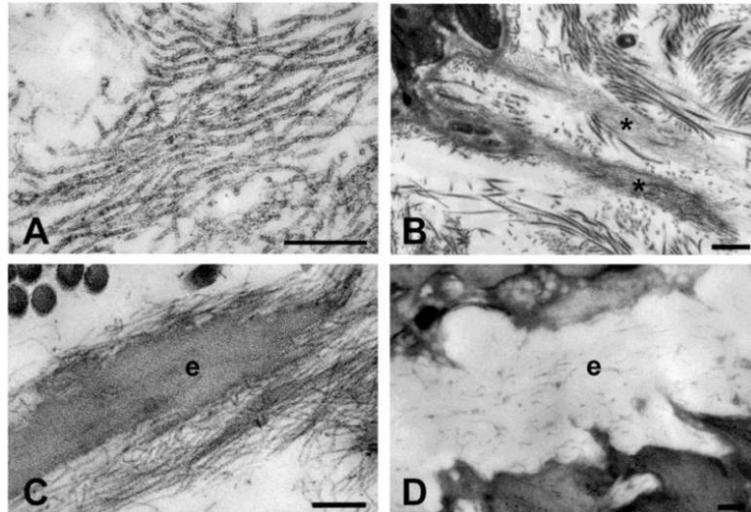


**Figura 4. Ilustración FBN1 y LTBP1**

Fuente: La región N-terminal de fibrilina-1 media una interacción bipartita con LTBP1 Ian B. Robertson, 1 Hans F. Dias, 1 Isabelle H. Osuch, 1 Edward D. Lowe, 1 Sacha A. Jensen, 1 Christina Redfield, 1 y Penny A. Handford<sup>1,2</sup>, , bajo la licencia de atribución Creative Commons / dominio público (45).

En los seres humanos, hay tres genes diferentes (FBN1, FBN2 y FBN3) que codifican fibrilinas. Las fibrilinas son macromoléculas estructurales grandes (~ 350 000 MW) que contribuyen a la integridad y función de todos los tejidos conectivos. Se las considera "macromoléculas estructurales" porque, al igual que los colágenos, las fibrilinas forman fibras que son visibles en micrografías electrónicas de transmisión. A diferencia de los colágenos, las fibrilinas forman "microfibrillas" con diámetros uniformes (10-12 nm) que no se entrecruzan o "bandas" periódicamente. Las microfibrillas de fibrilina presentan una morfología característica que consiste en áreas claras y oscuras o huecas que dan la apariencia de vías de ferrocarril. Las microfibrillas de fibrilina existen como grandes haces de microfibrillas, como microfibrillas individuales cortas (por lo general muy cerca de las membranas basales, por ejemplo, en el lado de las células endoteliales de la membrana basal glomerular) o como el manto de microfibrillas periféricas alrededor de la elastina en todas las fibras elásticas. Las características morfológicas típicas de las

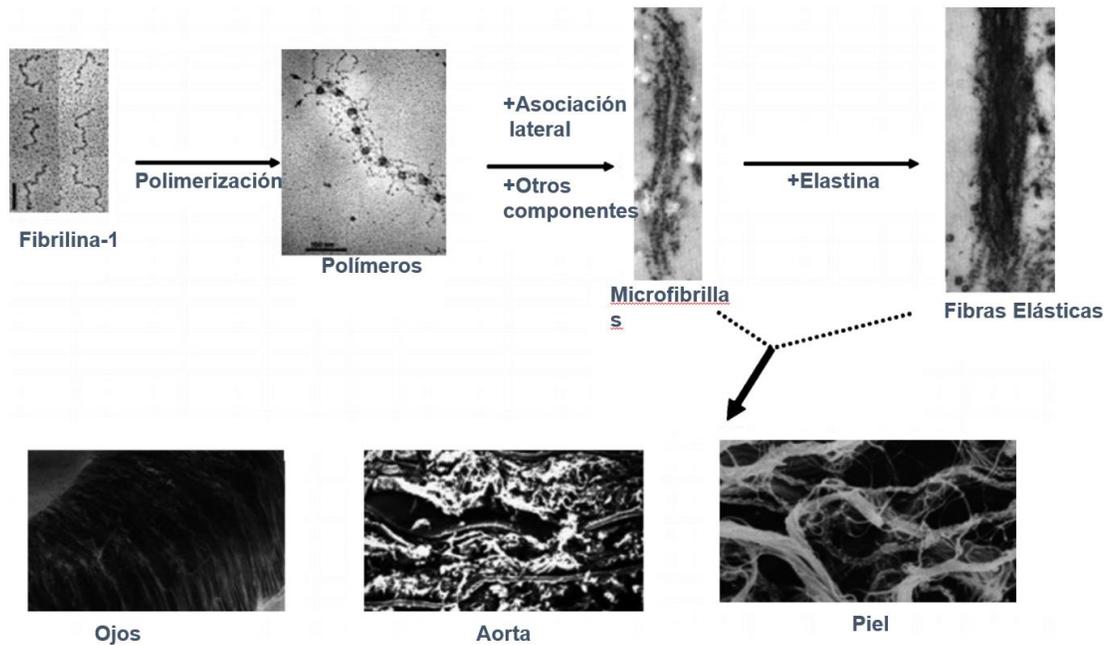
microfibrillas de fibrilina se muestran en la Figura 6. En los diversos tipos de conectivo (31)



**Figura 5. Estructura de las microfibrillas**

Fuente: FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders, Gene, 2016, bajo la licencia de atribución Creative Commons / dominio público (31).

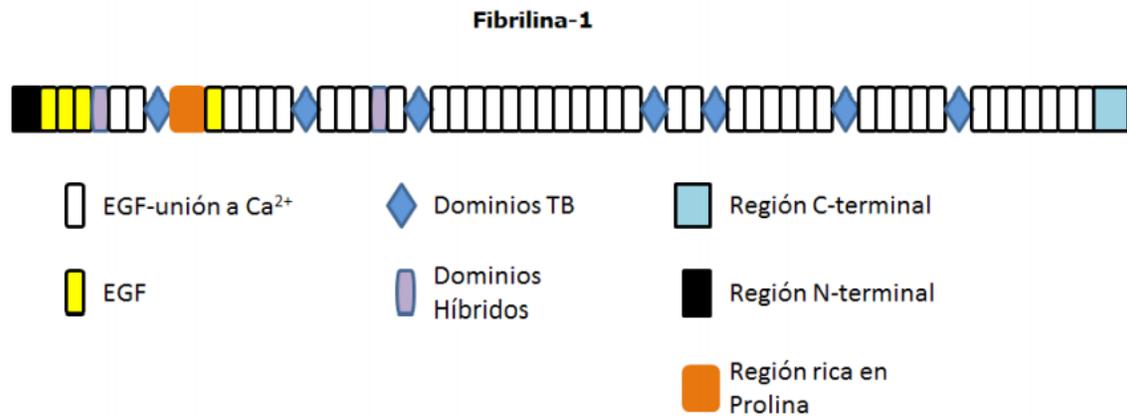
En la figura 5 en las imágenes evidenciamos tipos de fibras como A. Imágenes de gran aumento de microfibrillas de fibrilina correspondiente a la membrana amniótica humana, muestran fibrillas de diámetro uniforme con regiones alternas huecas y rellenas (claras y oscuras). B. Las microfibrillas de fibrilina existen en haces (\*), especialmente en las proximidades de las membranas basales. Aquí hay dos haces de microfibrillas que se cruzan con la lámina densa en la unión dermoepidérmica en la piel humana. C. Las microfibrillas de fibrilina rodean a la elastina amorfa (e) en todas las fibras elásticas. Aquí se muestra una fibra elástica en piel humana. D. En la aorta, las fibras elásticas se organizan circunferencialmente en laminillas alrededor del lumen del vaso.



**Figura 6. Representación esquemática de las principales etapas subyacentes a la formación de microfibrillas y fibras elásticas**

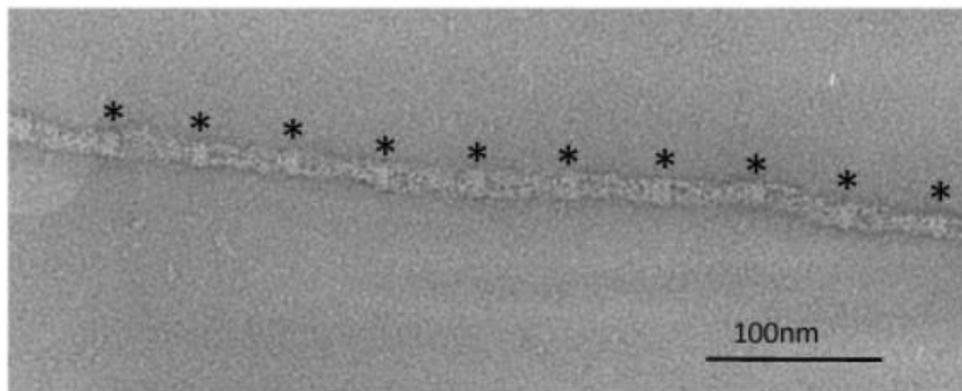
Fuente: Marfan syndrome revisited: From genetics to the clinic, Revista Portuguesa de Cardiologia, 2020. bajo la licencia de atribución Creative Commons / dominio público (39).

La mayoría de las mutaciones de FBN1 son sin sentido, lo que sugiere un efecto negativo dominante sobre el ensamblaje de las microfibrillas. La ectopia lentis tiende a asociarse con mutaciones sin sentido que causan sustituciones de cisteína dentro del factor de EGF(31), dominios similares a la proteína, pero en otros casos se observan mutaciones sin sentido y con desplazamiento del marco de lectura, lo que sugiere que si bien los residuos de cisteína son importantes la función del ligamento suspensorio del ojo, ya sea FBN1 anormal o cantidades reducidas de FBN1 (haploinsuficiencia) pueden causar otros aspectos del fenotipo de SMF. De acuerdo con esta hipótesis, las mutaciones que truncan proteínas tienden a asociarse con una afectación esquelética y cutánea más grave, pero son menos frecuentes en los casos de ectopia lentis (7)(10).



**Figura 7. Estructura y organización de los dominios de la fibrilina-1**

Fuente: Estudio y análisis comparativo de interacciones entre la proteína integrina con fragmentos de la proteína fibrilina-1 y fragmentos mutados, bajo la licencia de atribución Creative Commons / dominio público (36).



**Figura 8. Estructura y organización de los dominios de la fibrilina-1 en fotografía**

Fuente: Microfibrillas de fibrilina y proteínas de fibra elástica: interacciones funcionales y regulación extracelular de factores de crecimiento; Jennifer Thomson, b, Mukti Singha, b, Alexander Eckersley, b, Stuart A. Cain, b, Michael J. Sherratt, b, Clair Baldock, b, bajo la licencia de atribución Creative Commons / dominio público (46)

En las figuras 7 y 8 observamos la organización del de dominio de fibrillin-1, que se ensambla en las microfibrillas con unas cuentas en una apariencia de cuerda. Una microfibrilla es imagen caracterizada por la mancha negativa y la estructura de cuentas se resalta con asteriscos.

### 5.1.1 Proteínas de unión a la Fibrilina 1

En la literatura se ha evidenciado que un gran número de moléculas interactúan con la fibrilina y son proteínas claves de unión entre la fibrilina y la tropoelastina y cumplen funciones de ensamblaje con las microfibrillas o participan en la regulación del factor de crecimiento, en la figura 9 se evidencia las interacciones moleculares directas entre la fibrilina y la tropoelastina.

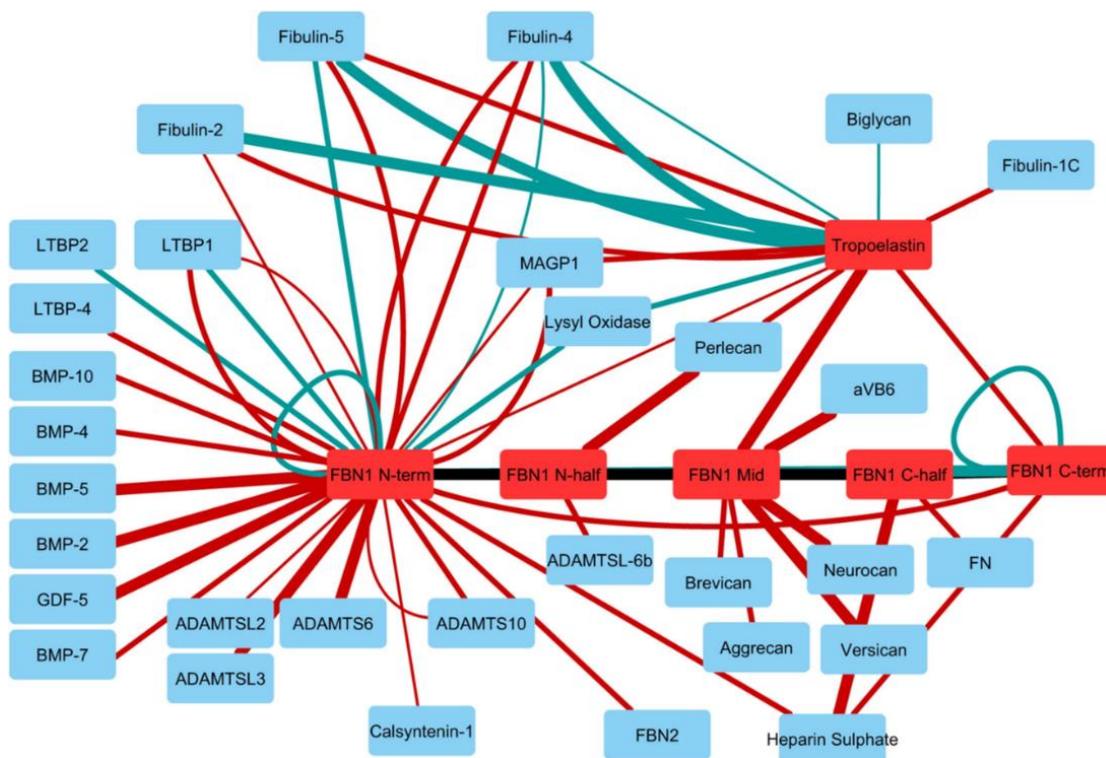


Figura 9. Proteínas de unión a la fibrilina-1

Fuente: Microfibrillas de fibrilina y proteínas de fibra elástica: interacciones funcionales y regulación extracelular de factores de crecimiento; Jennifer Thomson, b, Mukti Singha, b, Alexander Eckersley, b, Stuart A. Cain, b, Michael J. Sherratt, b, Clair Baldock, b, bajo la licencia de atribución Creative Commons / dominio público (46).

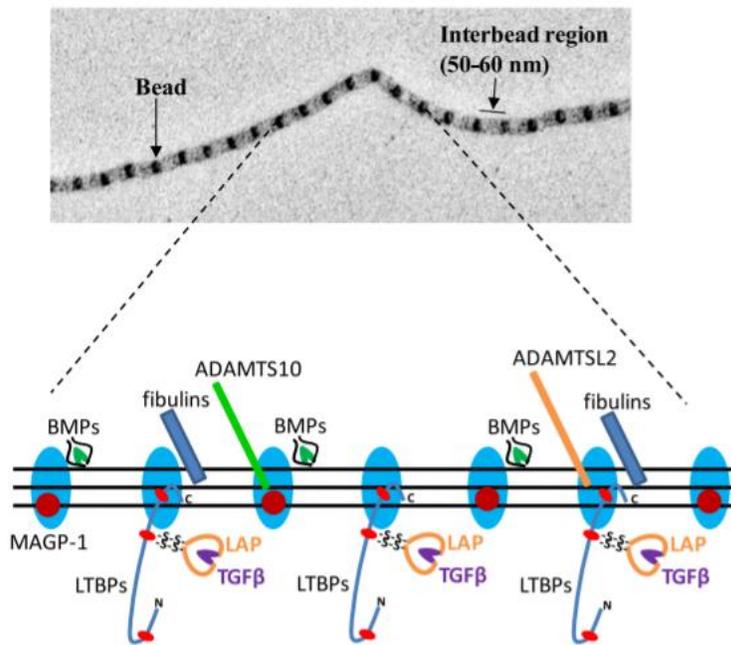


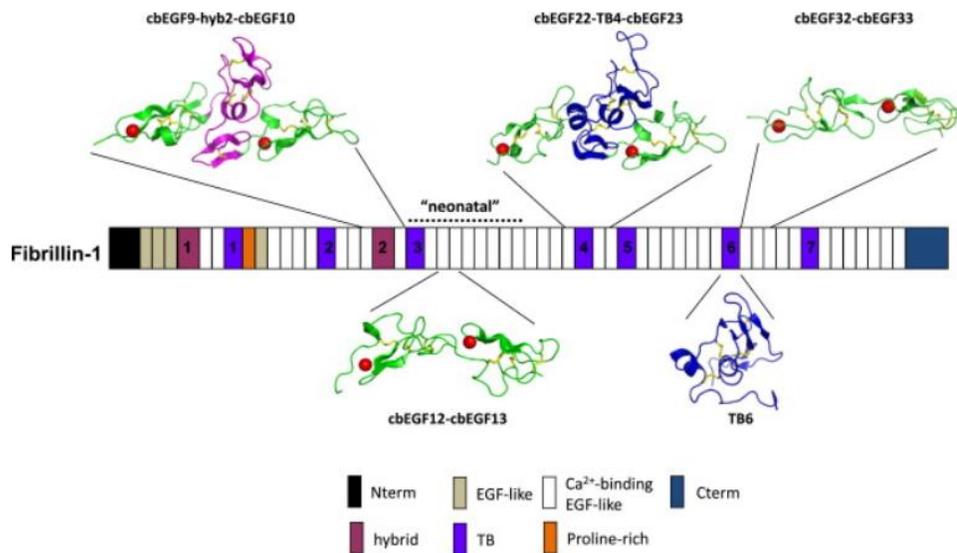
Figura 10. Proteínas de unión a la fibrilina-1 y su interacción.

Fuente: Disección de la microfibrilla de fibrilina: conocimientos estructurales sobre la organización y la función, Sacha A. Jensen,<sup>1</sup> Ian B. Robertson,<sup>1</sup> and Penny A. Handford<sup>1</sup>, \* <sup>1</sup>Department of Biochemistry, University of Oxford, South Parks Road, Oxford , bajo la licencia de atribución Creative Commons / dominio público (47).

Los estudios estructurales recientes de los dominios de fibrilina-1 y sus interacciones han proporcionado nuevos conocimientos sobre la organización molecular y las interacciones de las microfibrillas de la matriz extracelular como se evidencia en la figura 10. La naturaleza altamente unida por disulfuro de estas estructuras les proporciona la estabilidad requerida en los tejidos portadores de fuerza, mientras que la unión del calcio a los dominios cbEGF endurece las microfibrillas y contribuye a su protección contra la degradación por proteasas (47).

Se ha documentado una marcada variabilidad en la gravedad: diferentes mutaciones en el mismo codón pueden causar el SMF neonatal grave o el SMF clásico en adultos. De manera similar, las mutaciones en la región central del gen (exones 24-32), a veces denominada “región neonatal” como se ve reflejado en el

esquema de la figura 11, pueden estar asociadas con fenotipos que van desde el SMF neonatal grave hasta la ectopia lentis aislada, aunque, en general, las mutaciones en esta región se asocian con una enfermedad más grave (48).



**Figura 11. Síndrome de Marfan de tipo Neonatal**

Fuente: Fuente: Disección de la microfibrilla de fibrilina: conocimientos estructurales sobre la organización y la función, Sacha A. Jensen,<sup>1</sup> Ian B. Robertson,<sup>1</sup> and Penny A. Handford,<sup>1</sup> \*  
<sup>1</sup>Department of Biochemistry, University of Oxford, South Parks Road, Oxford , bajo la licencia de atribución Creative Commons / dominio público (47).

La región que abarca los dominios TB3 y cbEGF18 de la fibrilina-1 a menudo se denomina región "neonatal", porque es esta parte de la molécula la que se ve afectada por mutaciones que conducen a la forma neonatal más grave del síndrome de Marfan.(47)

Aunque se pensó que las anomalías de la estructura de las microfibrillas podrían desempeñar un papel arquitectónico en la causa del fenotipo de Marfan, ahora está claro que el papel de la *FBN1* en la regulación de la señalización de TGF- $\beta$  puede ser más pertinente. El descubrimiento de las mutaciones de los genes de TGFBR 1 y 2 (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2) en el

síndrome de Loeys-Dietz (se caracteriza por presentar fenotipo marfanoides, enfermedad vascular agresiva y presencia de otras características morfológicas como el hipertelorismo, úvula bífida, tortuosidad arterial), una condición relacionada con SMF, apoya esto, al igual que la evidencia de ratones modelos. Las mutaciones TGFBR1 o 2 en humanos también se asocian con pérdida de fibras de elastina y desorden de fibras. Aunque las mutaciones TGFBR1 y 2 descritas hasta ahora son mutaciones de pérdida de función, se encontró un aumento de la señalización de TGF $\beta$  en tejidos de pacientes y modelos de ratón Marfan (49)(40)(50).

### 5.1.2 Patogenicidad identificada con el SMF

Al analizar las mutaciones identificadas en el SMF se definen los siguientes criterios como causalidad.

- Hallazgos de mutación de historia familiar (miembros de la familia que estén sanos y afectados bien identificados)

- Evaluación de mutación de *Novo* teniendo sus características de Patogenicidad:

- a) Mutación sin sentido (*nonsense*), cuando se evidencia un codón de terminación prematuro y evidenciando una proteína truncada.

- b) consideraciones del polimorfismo Inserción/delección (I/D) del gen *FBN1* que afecta a un número de bases alterando el marco de lectura, presentado 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 de forma 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 posibilidad de encontrar una variante genética es muy alta cuando estudiamos pacientes con SMF ya que depende en gran medida de factores asociados la historia familiar, la edad de diagnóstico y los estudios genéticos utilizados(8).

### **5.1.3 Correlación genotipo-fenotipo**

La preocupación por el diagnóstico de SMF suele plantearse en uno de tres escenarios clínicos: el paciente alto y delgado con aracnodactilia, hipermovilidad articular, deformidad del pectus o escoliosis, el paciente con ectopia lentis y el paciente que presenta aneurisma de la aorta torácica ascendente con o sin enfermedad de la válvula aórtica, mitral u otra. Estos escenarios clínicos a menudo se superponen, y esta variabilidad clínica es un sello distintivo del SMF (9).

El primer paso para identificar mutaciones asociadas a esta enfermedad, es analizar las manifestaciones clínicas y su cuadro de severidad ya que puede estar asociadas a una variante genética a un determinado grupo de variantes (8)(42)(51).

«El SMF neonatal» es la presentación clínica más severas y progresiva de la enfermedad, se identifican mutaciones en la parte central del gen, entre los exones 24 al 32. Sin embargo, no es una característica general de esta presentación, ya que ha evidenciado mutaciones en otros exones e individuos con rasgos de la enfermedad que sí presentan alteraciones en estos exones (52).

En las mutaciones de inserciones/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 las mutaciones transcritas y pueden asociarse como rasgos de la enfermedad que en ocasiones no cumplen los criterios diagnósticos.

La alta variabilidad clínica en el SMF incluye el nivel de expresión del alelo *FBN1* normal y el papel de la hiperhomocisteinemia. Es probable que los modificadores genéticos o los factores epigenéticos y ambientales también desempeñen un papel importante en la variabilidad clínica del SMF (31).

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

El receptor del TGF-beta es un heterodímero implicado en la unión entre las subunidades I y II (codificado por los genes TGFBR1 y TGFBR2).

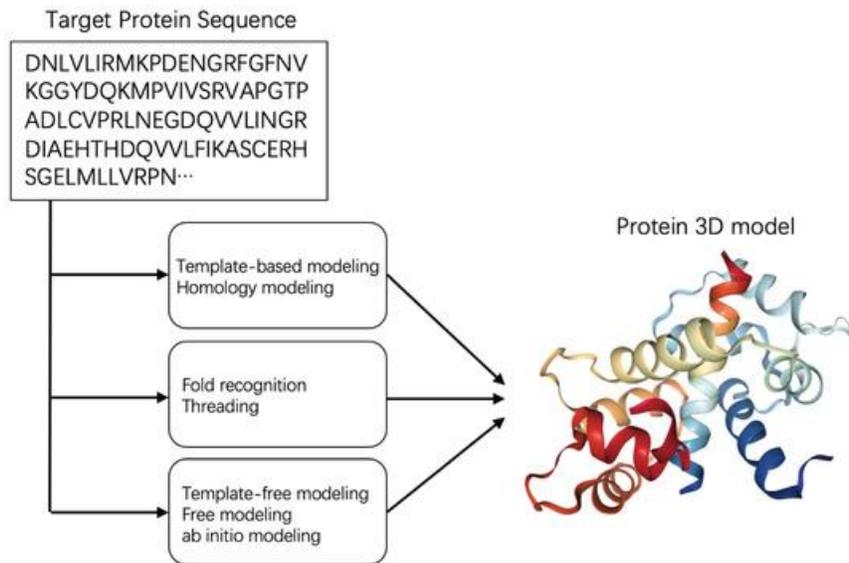
La FBN1 ejerce control sobre la señalización del TGF-beta alterando su activación de manera excesiva. En paciente con diagnóstico o impresión diagnóstica de SMF se han evidenciado estos genes con una expresión exagerada en la enfermedad vascular y sus complicaciones (49).

## **6. Modelamiento Molecular de Proteínas**

El modelamiento molecular hace referencia al uso de distintas herramientas con las cuales se busca crear o preparar una proteína para su posterior análisis por distintas técnicas *in silico* como pueden ser el acoplamiento molecular (docking) o la dinámica molecular. El modelamiento de proteínas puede venir de distintas formas, bien podríamos contar con archivo de la proteína obtenido desde el *Protein Data Bank* (PDB) o bien podría esta modelarse usando como referencia su secuencia de aminoácidos, dependiendo del tipo de modelamiento que se emplee se le conoce como modelamiento *de novo*, por homología y threading (37).

El modelamiento *de novo* consiste en tomar la secuencia de aminoácidos y a partir de estos generar la estructura terciaria de la proteína sin usar más información adicional. Suele ser un tipo de aproximación más demandante a nivel computacional (37)(53). El modelamiento por homología consiste en alinear la secuencia de aminoácidos de la proteína con secuencias de proteínas de las cuales ya se conoce su estructura, partiendo de observaciones donde proteínas con funciones similares tienen estructuras similares (proteínas homologas), se usan estas proteínas de las cuales ya se conoce su estructura para plegar la proteína problema, las proteínas usadas como plantillas son obtenidas del PDB (37)(54). El modelamiento de *threading* funciona de una manera similar al modelamiento por homología diferenciándose que en este caso que este método es usado principalmente en proteínas las cuales no se tiene información de proteínas homologas, en este caso se alinea la proteína con una base de datos y se va modelando por zonas para luego unir estas zonas como si fuera un rompecabezas y así obtener una estructura final, estos tipos de modelamiento los observamos esquematizados en la figura 12. (37)(55).

La visión inicial de las proteínas como estructuras relativamente rígidas ha sido reemplazada por un modelo dinámico en el que los movimientos internos y los cambios conformacionales resultantes juegan un papel esencial en su función (56).



**Figura 12. Pasos involucrados en modelamiento molecular de proteínas**

Fuente: Representación de distintas maneras de obtener una proteína, modelamiento por homología, por threading o *de novo*. Tomado de: Chen, J.; Siu, S.W.I. *Enfoques de aprendizaje automático para la evaluación de la calidad de las estructuras proteicas*. *Biomoléculas* 2020, 10, 626, bajo la licencia de atribución Creative Commons / dominio público (57).

Para modelamiento de proteínas existen distintas herramientas, desde servidores de gratis acceso, así como softwares open source o de pago, entre los más remarcables encontramos I-TASSER (58)(59)(38) y SWISS-MODEL (60). Mientras que en cuanto a software encontramos Modeller (61) Rosetta (62) y la suite de Schrödinger. Cada uno con sus características y algoritmos para trabajar, usados en conjunto o por sí solos son capaces de modelar la proteína que se desee. Estos programas de modelamiento no suelen agregar hidrógenos a la proteína, esto es una práctica común por lo que se usan otras herramientas para realizar esta tarea, softwares como Chimera (63) o Pymol permiten realizar esto de una manera sencilla y eficaz.

## **6.1 Mutación de proteínas**

En algunos casos la proteína problema presenta mutaciones que son de nuestro interés y precisan ser estudiadas y analizadas, en este caso se requiere de pasos adicionales en el modelamiento de la proteína para añadirle estas mutaciones y así verificar como estas afecta a la proteína en sí. Estas mutaciones previamente identificadas con técnicas como secuenciación y alineamiento son luego reproducidas en nuestra estructura tridimensional. Existen dos vías para esto, una cambiar el aminoácido en nuestra secuencia de la proteína y obtener la estructura tridimensional o realizar la mutación a nuestra estructura ya previamente obtenida a través de las bases de dato (PDB) o por modelamiento. Una forma muy común de comparar estructuras (wildtype vs mutada, por ejemplo) es a través de su Root Mean Square Deviation (RMSD) (64), el cual entre más cercano a cero significa mayor similitud entre las dos estructuras comparadas.

Cada vez es más evidente que las funciones esenciales de la célula no son ejecutadas por proteínas individuales, sino por complejos de proteínas. Ahora se están determinando las estructuras de estos grandes complejos de múltiples subunidades. En la mayoría de los complejos (casi todos son "máquinas moleculares") el cambio conformacional está directamente involucrado en la función (65).

## **7. Cuadro clínico.**

En el SMF los signos y síntomas varían ampliamente, pueden ser eventos leves, como también complicaciones que afectan gravemente la vida del paciente,

Puede afectar principalmente el sistema cardiovascular, musculo esquelético y sistemas oculares, así como piel, duramadre y sistemas respiratorios (66).

La dilatación aórtica progresiva, típicamente máxima en el seno de Valsalva, asociada con la incompetencia de la válvula aórtica conduce a la disección o rotura aórtica y es la principal causa de mortalidad en muchos casos, pero el prolapso de la válvula mitral con incompetencia puede ser significativo, y la dislocación del cristalino, miopía, y la artralgia asociada con laxitud articular crónica puede causar una morbilidad sustancial (9).

Las presentaciones clínicas más frecuentes son antecedentes personales o familiares de subluxación del cristalino, antecedentes personales o familiares de disección o rotura aórtica, o en una persona joven con un hábito corporal alto y delgado, extremidades largas, aracnodactilia, deformidades del pectus y en ocasiones escoliosis, otros hallazgos en el cuadro clínico, como paladar alto arqueado con apiñamiento dentario, estrías distendidas en la piel, hernia recurrente o neumotórax recurrente pueden aumentar la sospecha. Los antecedentes familiares pueden ser útiles, pero alrededor del 27% de los casos surgen de una mutación de *novo* (9).

La afectación esquelética es el primer signo que podemos observar en este síndrome. Caracterizado por presentar alta estatura en relación con la edad, escoliosis, crecimiento óseo excesivo, dolicoostenomelia, aracnodactilia, articulaciones hipermóviles, protrusión del acetábulo, deformidad torácica con pectus carinatum o excavatum, dolicocefalia, hiperlaxitud articular o hipoplasia malar (67).

El fenotipo más común de estos pacientes son los defectos faciales y musculo esqueléticos, lo que nos ayuda a identificar fácilmente a estos pacientes. La talla alta y los defectos del esternón, de las costillas y de la columna vertebral se presentan en la mayoría desde el nacimiento (66).

El pectus excavatum (PE) seguido del pectus carinatum (PC) o son las deformidades más comunes en esta patología (19)(68). El PE consiste en un sobrecrecimiento de la región condral junto con un desplazamiento de la parte inferior del esternón, lo que resulta en una deformidad cóncava (68), que puede desencadenar fatiga, molestia o dolor torácico y compromete la respiración durante el ejercicio (41).

Entre las principales manifestaciones y frecuentes está la afectación a nivel cardiovascular caracterizada por dilatación progresiva de la aorta, acompañada de un riesgo elevado de disección aórtica (41), y aneurisma aórtico y esto es provocado debido a que la pared es muy débil, todo esto conduce a una insuficiencia de la válvula aórtica (9).

La disección aórtica torácica aguda se da por una rotura en la pared de la aorta que permite el flujo sanguíneo entre sus capas que las separan (14). Por lo cual el contenido hemático intraluminal entra y diseca la capa media, formando una segunda luz. El SMF conduce a disección aórtica y ruptura en 20-40% de los pacientes (35).

Las manifestaciones cardiovasculares confieren una alta morbimortalidad; éstas son: prolapso de la válvula mitral y de la válvula tricúspide y las anteriormente mencionadas (35).

El mayor riesgo de muerte asociado con el síndrome se atribuye a anomalías cardiovasculares, en particular, aneurisma progresivo de la raíz aórtica (12). Se recomienda la cirugía profiláctica a fin de prevenir estas complicaciones cuando la aorta alcanza un diámetro de 5 cm (9).

El SMF también es caracterizado por presentar alteraciones a nivel ocular como ectopia lentis (9), miopía y luxaciones de lentes (7).

La ectopia lentis es una afección en la que el cristalino se desplaza debido a zónulas flojas o rotas (40). Su presencia en este caso es relacionada con el

metabolismo del tejido conectivo (12). Ya que como sabemos acerca de la fisiopatología del SMF este afecta al tejido conectivo, pero esta manifestación clínica también se ve asociada a otras enfermedades congénitas como homocistinuria, síndrome de Weill-Marchesani, hiperlisinemia y sulfito oxidasa deficiencia (12).

A nivel respiratorio también me presenta alteraciones como una respiración es predominantemente bucal, lo que resulta en paladar ojival y profundo, atresia maxilar, apiñamiento dental y mal oclusión (19).

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), se caracteriza por presentar varios signos y síntomas los cuales son ronquido fuerte y molesto, pausas respiratorias durante el sueño, hypersomnolencia diurna, deterioro de la calidad de vida, deterioro de las funciones cognitivas, irritabilidad y ansiedad (66). Es importante saber que alguna complicación cardiovascular en pacientes con SMF es de gran interés clínico y científico, ya que SAOS se asocia con cambios hemodinámicos profundos, a corto y largo plazo, es posibles efectos nocivos, particularmente con respecto a la dilatación de la raíz aórtica (69), asociado a signos cutáneos como (estrías atróficas), riesgo de neumotórax y ectasia dural (66).

El seguimiento de los pacientes con SMF debe ser multidisciplinario, involucrando, entre otros, cardiólogos, oftalmólogos y ortopedistas, debido a la variedad de manifestación clínicas y los órganos de mayor compromiso en el SMF.

## 8. Diagnóstico

En el SMF son claras tres formas de presentación: **neonatal, infantil y clásica**, las cuales están relacionadas con la edad, manifestaciones clínicas y

pronóstico del paciente, siendo la clásica la más frecuente en niños, adolescentes y adultos.

Evaluando la historia en el diagnóstico SMF, lo observamos con la primera nosología de Ghent, que se introdujo en 1996, donde se parametrizó los primeros criterios diagnósticos y se estableció como la primera nosología internacional, la denominada nosología de Berlín. Gracias a los nuevos conocimientos adquiridos con el descubrimiento de mutaciones del gen *FBN1* para la etiología del SMF se parametrizó Ghent-1 como respuesta a los nuevos conocimientos. Los autores de la nosología de Ghent-2 especificaron las razones para su nueva nosología ya que la nosología de Berlín se basaba completamente en criterios clínicos, y que el fenotipo SMF tenía que estar mejor separado de la variación normal y de los fenotipos leves del tejido conectivo, como el fenotipo MASS (miopía, prolapso de la válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica limítrofe y no progresiva, hallazgos esqueléticos y estrías) y mitral síndrome de prolapso valvular (MVPS) (14).

La evidencia molecular para el diagnóstico de SMF permitió que para el año 2010 se presentará la última versión de la nosología de Ghent (Ghent-2). Los autores de la nosología de Ghent-2 enumeraron los siguientes objetivos: primero, la identificación de los pacientes con riesgo de aneurisma o disección aórtica; segundo, simplicidad del uso de los criterios diagnósticos; tercero, diagnóstico temprano; cuarto, consideración de la disponibilidad y costos de las pruebas diagnósticas; quinto, una mejor definición de entidades como la ectopia lentis familiar, el fenotipo MASS y MVPS; y, finalmente, la delimitación de los factores desencadenantes de diagnósticos alternativos como el síndrome de Loeys-Dietz.

Se han identificado cinco cambios importantes, que relaciona lo siguiente: 1) más peso diagnóstico en el aneurisma o disección de la raíz aórtica y ectopia del lentis; 2) un papel más destacado de las pruebas genéticas moleculares; 3) eliminación completa de algunos criterios clínicos, como dilatación de la arteria pulmonar principal, dilatación o disección de la aorta torácica o abdominal

descendente, aumento de la longitud axial del globo ocular y córnea anormalmente plana, iris hipoplásico o músculo ciliar hipoplásico que provocan disminución de la miosis hipermovilidad articular, espondilolistesis, paladar muy arqueado y hernias incisionales o recurrentes, calcificación del anillo mitral, ampollas apicales del pulmón o mitigación de la relevancia diagnóstica de la ectasia dural, o adición o modificación de criterios clínicos como miopía. La dioptías, valgo del retropié y cifosis toracolumbar; 4), provisión de características discriminatorias de diagnósticos alternativos como el síndrome de Loeys-Dietz; y 5) provisión de recomendaciones específicas del contexto para el asesoramiento y el seguimiento del paciente (11)(14).

En la tabla 1 y 2 se describen los criterios nosológicos de Ghent para el SMF, se han agregado hallazgos de una variación patogénica en este gen a los antecedentes familiares y los principales signos clínicos para establecer un diagnóstico. Además, recientemente se ha sugerido que el tipo de variación de *FBN1* podría incluso condicionar el pronóstico de estos pacientes. Es por ello que teniendo una evidencia de la genética y la expresión fenotípica también podría facilitar la identificación las complicaciones más agresivas de esta patología (11)(70).

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de SMF según la Nosología de Ghent-2.**

En ausencia de antecedentes familiares:
1. Diámetro de la raíz aórtica (puntuación $\geq 2$ ) y ectopia lentis = SMF*
2. Diámetro de la raíz aórtica (puntuación $\geq 2$ ) y mutación causal en <i>FBN1</i> = SMF
3. Diámetro de la raíz aórtica (puntuación $\geq 2$ ) y puntaje sistémico $\geq 7$ puntos = SMF*
4. Ectopia lentis y mutación causal de <i>FBN1</i> con dilatación conocida de la raíz aórtica = SMF

### En presencia de antecedentes familiares:

5. Ectopia lentis e historial familiar de SMF (como se definió anteriormente) = SMF

6. Sistémica puntuación  $\geq 7$  puntos e historial familiar de SMF (como se define arriba) = SMF \*

7. Diámetro de la raíz aórtica (puntaje  $\geq 2$  por encima de 20 años,  $\geq 3$  por debajo de 20 años) e historial familiar de SMF (como se define arriba) = SMF \*

*\* Advertencia: sin características discriminatorias del síndrome de Shprintzen-Goldberg, síndrome de Loeys-Dietz o forma vascular del síndrome de Ehlers-Danlos Y después de TGFB1 / 2, bioquímica de colágeno, prueba COL3A1 si está indicado.*

### Puntuación de las características sistémicas de SMF

1. Signo de la muñeca y el pulgar - 3 puntos (signo de la muñeca o del pulgar - 1 punto)

2. Deformidad del pectus carinatum - 2 puntos (pectus excavatum o asimetría del tórax - punto)

3. Deformidad del retropié - 2 puntos (plano pie plano - 1 punto)

4. Protrusio acetabuli - 2 puntos

5. Reducción de la relación segmento superior / segmento inferior del cuerpo y aumento de brazo / altura y sin escoliosis severa - 1 punto

6. Escoliosis o cifosis toracolumbar - 1 punto

7. Extensión del codo reducida - 1 punto

8. Rasgos faciales (3/5) - 1 punto (dolicocefalia, enoftalmos, fisuras palpebrales descendentes, hipoplasia malar, retrognatia)

9. Neumotórax - 2 puntos

10. Estrías cutáneas - 1 punto
11. Miopía .3 dioptrías - 1 punto
12. Prolapso de la válvula mitral (todos los tipos) - 1 punto
13. Ectasia dural - 2 puntos
Las características sistémicas del 1 al 13 se utilizan para la puntuación sistémica en la nosología de Ghent-2, donde se puede obtener una puntuación total máxima de 20 puntos adquiridos. Numeramos las características sistémicas como 1-8 y las abordamos como "puntuación esquelética", y las características sistémicas como 9-12 y las abordamos como "puntuación no esquelética"
Fuente: Perspectivas sobre los criterios de Ghent revisados para el diagnóstico del síndrome de marfan, Application of Clinical Genetics, 2015. Abreviatura: SMF = síndrome de Marfan (11).

Los criterios de Ghent-1 eran útiles cuando no se disponía de genotipado, pero que cuando se disponía de secuenciación de genes, Ghent-2 podía evaluarse más fácilmente y más rápidamente que Ghent-1 (11).

**Tabla 2. La Nosología de Ghent 2010: el diagnóstico de SMF requiere de 2 elementos positivos**

<b>Evaluación</b>	<b>Hallazgo</b>
<b>Cardiovascular</b>	Dilatación / disección aórtica
<b>Ojos</b>	Ectopia lentis
<b>Puntuación sistémica <math>\geq 7</math></b>	Puntuación de 14 en las características clínicas adicionales Ectasia esquelética, cutánea, respiratoria, dural, miopía, prolapso de la válvula mitral
<b>Historia Familiar</b>	Familiar afectado

<b>Prueba Genética</b>	Mutación de FBN1 conocida para SMF
------------------------	------------------------------------

Fuente: Síndrome de Marfan y trastornos relacionados, Genética y genómica cardiovascular, 2018 (9).

## 8.1 Guías de diagnóstico clínico

- Las características clínicas definidas: aneurisma o disección de la raíz aórtica y la ectopia del cristalino (lentis) son características clínicas cardinales. Cuando no evidenciamos historia familiar, al presentarse estas dos manifestaciones, lo definimos como diagnóstico de SMF.

En la Tabla 3 definió los hallazgos clínicos, que se tienen en cuenta para el diagnóstico; cuando se evidencia enfermedad aórtica en ausencia de ectopia lentis (9)(14)(71).

**Tabla 3. Score de Hallazgos Sistémicos**

<b>Score de hallazgos sistémicos</b>
Signo de la muñeca y el pulgar: 3 (signo de la muñeca o el pulgar: 1)
Pectus carinatum: 2 (pectus excavatum o asimetría pectoral: 1)
Deformidad retropié:2 (pie plano:1)
Neumotórax: 2
Ectasia Dural:2
Protrusión acetabular: 2
SS/SI reducida y ratio brazo/estatura incrementada y escoliosis no severa: 1
Escoliosis o cifosis toracolumbar: 1

Extensión reducida de codo: 1

Hallazgos faciales (3/5): 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral bajo, hipoplasia malar, retrognatia).

Estría Cutánea:1

Miopía > 3 dioptrias:1

Prolapso mitral (todos los tipos): 1

Total máximo 20 puntos: un score > 7 indica afectación sistémica

MS/MI: ratio segmento superior / inferior

Fuente: Cabrera F, Gallego P, Evangelista A. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan, España cardiocore, 2011;46(3):82-85.(71)

## 8.2 Nosología de Ghent

En la nosología revisada (Tabla 1), identificamos los criterios diagnósticos según:

Ausencia de historia familiar de SMF

a. La disección o dilatación de raíz aórtica (Z-score  $\geq 2$ , ajustado a edad y superficie corporal) más ectopia lentis, son suficientes para diagnosticar SMF independientemente de los hallazgos sistémicos.

b. En caso de no tener ectopia lentis, pero si dilatación o disección sumado a una mutación de FBN1, estos últimos bastan para diagnosticarlo.

c. En ausencia de ectopia lentis y mutación de FBN1, pero con disección o dilatación, el diagnóstico se realizará con la presencia de suficientes hallazgos sistémicos ( $\geq 7$  puntos), excluyendo SSG, SLD o SEDv.

d. En ectopia lentis sin dilatación/disección aórtica, se confirma el diagnóstico con la identificación de una mutación en FBN1 asociada a enfermedad

aórtica.2. Cuando hay antecedentes familiares de SMF, es necesario que exista ectopia lentis, score sistémico con  $\geq 7$  puntos o una dilatación aórtica ( $Z \geq 2$  en adultos  $\geq 20$  años, o  $Z \geq 3$  en individuos  $< 20$  años).

La mortalidad es alta entre un 70 al 95% de los casos, asociado a las lesiones cardiovasculares que a su vez determinan el pronóstico en estos pacientes, además de las alteraciones más frecuentes y precoces que son las esqueléticas.

## **8.3 Consideraciones Clínicas del SMF**

### **8.3.1 Criterios cardiovasculares**

La disección o dilatación de la raíz aórtica es crucial. La mayor medida de la raíz se debe corregir según la edad y superficie corporal e interpretar como un Z score. Si la ecocardiografía transtorácica no visualiza correctamente la aorta proximal, se deben emplear otras técnicas, como, tomografía, ecocardiograma transesofágico resonancia magnética (71)(72).

### **8.3.2 Criterios oculares**

Son característicos del SMF la ectopia lentis y la miopía; ésta última se caracteriza por su gran frecuencia, rápida progresión, de manera que un defecto superior a (3) dioptrías aporta al diagnóstico en el score sistémico, asignándole un punto.

### **8.3.3 Criterios sistémicos**

Para el score sistémico se seleccionan los hallazgos más específicos dentro de los criterios menores de la nosología de Ghent. A la combinación de los signos de la muñeca (Walker Murdoch) y el pulgar (Steinberg) se les asigna tres puntos. El primero implica la superposición de la falange distal del pulgar sobre el quinto dedo

cuando rodea la muñeca opuesta. La positividad del segundo signo, implica la extensión de la falange distal del pulgar, más allá del borde cubital de la palma. Si uno de los signos está ausente, solo se concede un punto (2)(13).

## **8.4 Manejo y Seguimiento**

Para el manejo y seguimiento de estos pacientes se requiere de un equipo multidisciplinario.

- Prevención primaria: Asesoramiento genético y planificación familiar, se debe empoderar a los pacientes, debido a la posibilidad del 50% de cada embarazo de tener un hijo afectado con el síndrome.

- Prevención de complicaciones:

- El genetista debe realizar acompañamiento al paciente y a la familia, asesoría y seguimiento.

- El pediatra evaluará el crecimiento y desarrollo del paciente.

- La actividad física es prioritaria con acompañamiento y seguimiento para el control de sus comorbilidades.

- Equipo multidisciplinario con evaluaciones y seguimientos anuales por especialidades como ortopedia, oftalmología y riesgo cardiovascular para detectar a tiempo nuevas lesiones, la frecuencia del seguimiento por cardiología dependerá de la historia clínica del paciente.

En el tratamiento farmacológico la evidencia identifica el manejo con betabloqueadores para incrementar la expectativa de vida asociada a la cirugía vascular; el uso de Losartán como alternativa, a edad temprana evidencia menos repercusión cardiovascular e incluso se podría evitar el tratamiento quirúrgico.

- El acompañamiento y seguimiento por psicología tanto para el niño y su familia es prioritario para mejorar su calidad de vida.

- La Educación sobre su patología es fundamental para el control de riesgo y disminuir el impacto de las complicaciones como, disección aórtica y neumotórax.

- Tratamiento en las complicaciones cardiovasculares:

Cuando hay insuficiencia mitral, fundamentalmente en niños, se prefiere una reparación valvular quirúrgica. En compromiso aórtico, en los últimos años se han introducido operaciones que reemplazan la raíz aórtica y aorta ascendente preservando la válvula cuando ésta aún no se ha deteriorado. Siendo este hallazgo clínico una de las principales causas de cirugía pediátrica, seguida de insuficiencia mitral (2)(9)(70).

## **9. Diseño Metodológico**

### **9.1 Tipo de Estudio**

Estudio de caso de tipo descriptivo. Donde se analizaron las características clínicas y genéticas del individuo con diagnóstico de SMF para su análisis se utilizó modelamiento molecular, para detectar los cambios menores asociados con las variantes genómicas (SNP) para una mejor comprensión de la relación estructural y funcional en la interacción proteína-proteína.

### **9.2 Área de Estudio**

Rio de oro, Cesar, es un municipio de Colombia ubicado en el nordeste del país, limita al norte con el municipio de González y el departamento de Norte de

Santander; por el sur con San Martín, por el oriente con Ocaña y por el occidente con Aguachica. Extensión total: 613.3 km<sup>2</sup> a 1.150 y 1.120 metros sobre el nivel del mar Km<sup>2</sup> con una temperatura media entre: 18°C y 25°C con una población aproximadamente de 14.023 habitantes.

### **9.3 Población y Muestra**

Paciente de sexo masculino de 26 años con diagnóstico confirmado de SMF por estudios genéticos, utilizando modelamiento molecular, para una mejor comprensión de la relación estructural y funcional en la interacción proteína-proteína.

### **9.4 Instrumento de Captura de Datos**

Historia Clínica del paciente, Cuestionario de evaluación de calidad de vida, resultados de estudios diagnósticos, moleculares (secuenciación del Gen *FBN1*) y análisis bioinformático.

#### **9.4.1 Validación del Instrumento**

No aplica porque ya ha sido validado antes.

## **10. Resultados y discusión**

### **10.1 Características clínico - epidemiológicas del paciente**

#### **10.1.1 Historia Clínica del paciente:**

Paciente Masculino de 26 años, natural de Rio de oro, Cesar y residente en la ciudad de Bogotá desde hace 6 años, de religión católica y de profesión y ocupación ingeniero de sistemas, quien hace 11 años en el año 2010, que a los 15 años consultó al médico en compañía de su madre la cual refiere que a pesar de la talla familiar alta, han notado crecimiento acelerado en los últimos 10 meses, de igual manera refiere crecimiento acelerado de la talla del calzado al momento de la consulta el paciente calza 45. Producto de una segunda gestación, parto eutócico a término sin complicaciones, al momento de la concepción la madre tenía de 38 años de edad, ninguno de los padres o hermanos presenta fenotipo marfanoide, padres niegan consanguinidad, resalta la talla alta de los padres madre y padre mide 175 cm y abuelo materno 183 cm.

Siendo valorado por el médico general quien ausculta soplo cardiaco por lo que decide remitir a cardiología, en ese mismo año. Realizan ecocardiograma que reporta dilatación del ventrículo izquierdo, insuficiencia de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula tricúspide y pulmonar. Trae concepto de oftalmología sin subluxación o luxación del cristalino. La evaluación de cardiología con cateterismo descarto enfermedad congénita cardiaca y en holter extrasístoles ventriculares ocasional.

En vista de la ganancia de talla de manera acelerada, constitución longuilinea, deformidad en tórax, se plantea sospecha diagnostica de SMF por lo que es remitido a genética. Se solicitaron estudios genéticos evaluación genética con mutaciones que causa un codón de parada en posición 2097 generando proteína truncada que hasta la fecha no había sido descrita.

### 10.1.2 Árbol genealógico de paciente con Síndrome de Marfán

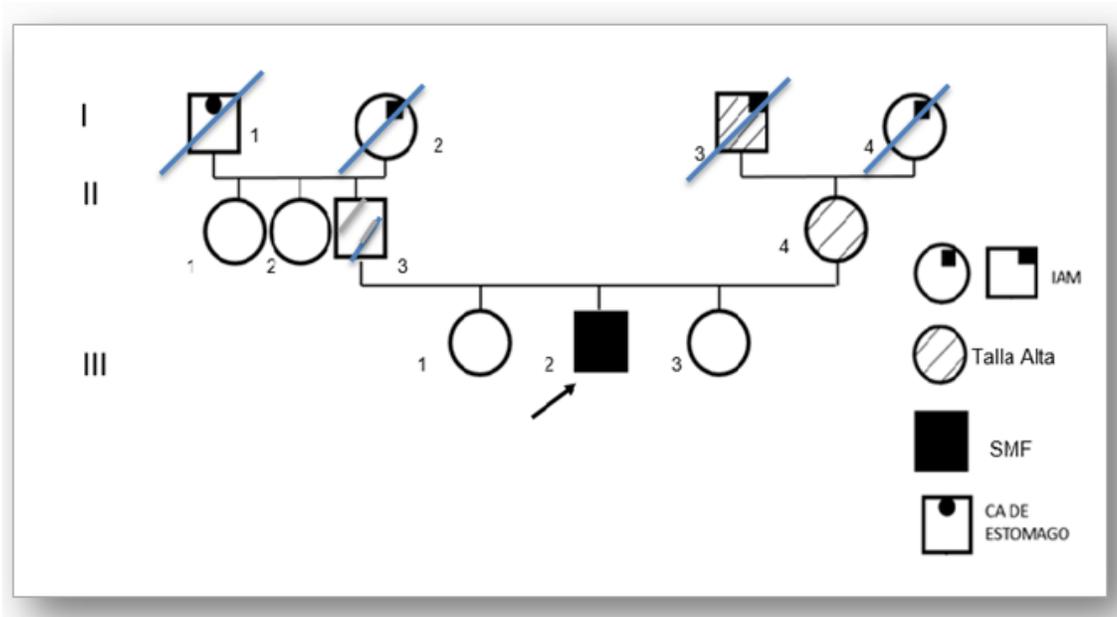


Figura 13. Árbol genealógico de paciente con Síndrome de Marfan (SMF).

Fuente: Propia, elaborada por Karin Rondón.

En la figura 13 se describe el árbol genealógico de un paciente con Síndrome de Marfan (SMF). En el individuo I1 se refiere un antecedente de cáncer de estómago y el individuo I2 con antecedentes de IAM. Los individuos I3 e I4 reportan antecedentes de IAM además I3, II4 e II3 su talla es superior a la media familiar.

### 10.1.3 Hallazgos del Examen Físico:

En la tabla 4 se evidencia los resultados del examen físico realizados al paciente, en los hallazgos encontrados, talla alta, longuilíneo, normocéfalo, ojos sin alteraciones aparentes, pabellones auriculares normo implantados sin alteración, boca paladar alto, cuello largo sin lesiones, tórax asimétrico, pectus carinatum a predominio del lado derecho, escoliosis dorsolumbar de convexidad izquierda,

cardiopulmonar: murcullo vesicular audible en ambos campos pulmonares, ruidos cardiacos rítmicos con soplos sistólicos. Abdomen: blando, depresible, sin megalias, genitales masculinos normoconfigurados, extremidades: se aprecian cubitus valgus, limitación para la extensión, aracnodactilia, signo de steinberg y Walker positivos, neurológico: conservado, piel: se aprecian estrías en región pélvica lateral y rodillas lateral.

**Tabla 4. Signos y síntomas característicos del paciente en estudio**

Región	Subregión	Características
<b>Crecimiento</b>	estatura	Talla media en el adulto 191,3 cm +/- 9 cm para hombres Talla alta. Segmento superior (SS)/ Segmento inferior (SI): 0.83
<b>Cabeza y cuello</b>	cara	Fascies delgada Hipoplasia malar Retrognatia
	ojos	Fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo.
	Boca	Paladar alto Paladar estrecho
	Dientes	Dientes apiñados
	cuello	Cuello largo sin lesiones
<b>Tórax</b>	Cardiovascular	Pectus carinatum a predominio del lado derecho Pectus esternón asimétrico Dilatación del ventrículo izquierdo Prolapso válvula mitral trivial Insuficiencia de la válvula tricuspídea y pulmonar Ruidos cardiacos rítmicos con soplo sistólico
<b>Dorso</b>	Columna vertebral	Escoliosis dorsolumbar de convexidad izquierda
<b>Extremidades</b>	Miembro superior	Cubitus valgus Aranodactilia Signo de Steinberg y Walker positivo
	Miembro inferior	NA

<b>Piel</b>		Estrías en región pélvica lateral y rodillas lateral Disminución de la grasa subcutánea
<b>Músculos</b>		Disminución de la masa muscular

Fuente: Historia clínica del paciente de estudio.

En la en la tabla 4 se ha descrito las características clínicas del SMF, que se encuentran presentes en el paciente de estudio y en la figura 14. Se evidencian las imágenes tomadas al paciente con los hallazgos clínicos.





Figura 14. Hallazgos clínicos del paciente con síndrome de Marfan (SMF).

#### 10.1.4 Resultados de estudios diagnóstico



Figura 15. Hallazgos Radiológicos del paciente con síndrome de Marfan (SMF).

Resultados de Rx de tórax con evidencia de pectum carinatum como se observa en la figura 15 al igual que la imagen del ecocardiograma del paciente.



Figura 15. Hallazgos Ecocardiograma del paciente con Síndrome de Marfan (SMF).

Seguimiento ecocardiográfico: febrero 2019: Ecocardiograma reporta Dilatación Aortica de 44mm con progresión de 3 mm con respecto al realizado en julio de 2018, además prolapso bilateral de válvula mitral diagnosticado desde el 2016.

### 10.1.5 Análisis de secuencia del gen *FBN1*

El ADN del genoma se usó para la amplificación por PCR de los 65 exones contenidos en la región de codificación del gen *FBN1*. Los productos de PCR resultantes se seleccionaron para detectar mutaciones mediante secuenciación tanto en dirección directa como inversa utilizando métodos de secuenciación de fluorescencia automatizados (Secuenciación Sanger) como se ve esquematizado en la figura 16. Se realizó un análisis de la secuencia de ADN de toda la región de codificación del gen *FBN1* y las uniones de empalme, con el empleo de reacción en cadena de la polimerasa.

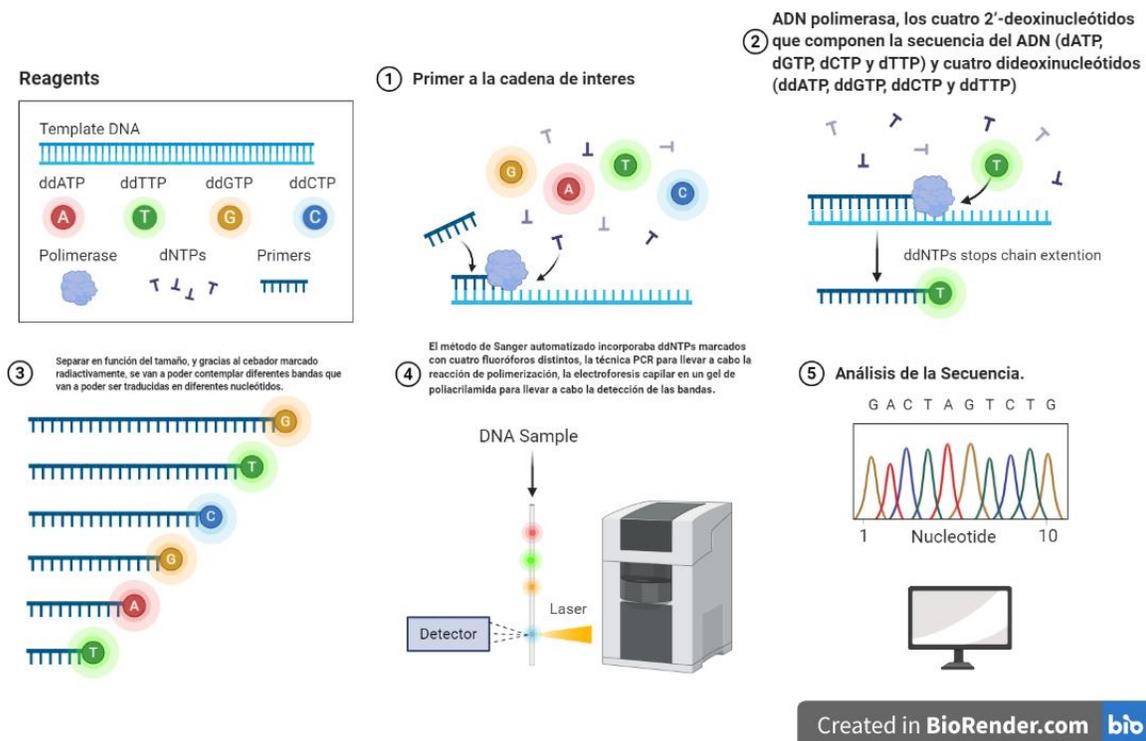


Figura 16. Reporte del gen FBN1 del paciente estudio

Fuente: Elaborada por Karin Rondón Payares, en el programa BioRender.com

Esta prueba a menudo es compleja y utiliza materiales especializados, por lo que siempre hay una pequeña posibilidad de que la prueba no funcione correctamente o se produzca un error; (quizás 1 de cada 1000 muestras) incluso en los mejores laboratorios. Esta prueba fue desarrollada y sus características de rendimiento fueron determinadas por el Laboratorio de Diagnóstico Cardiovascular Jhon Welsh (Baylor College of Medicine (BCM) Houston, Texas). Este laboratorio está certificado bajo las enmiendas de mejora del laboratorio clínico de 1988 (CLIA-88).

Partiendo del diagnóstico clínico del paciente, evaluando sus características fenotípicas compatibles con diagnóstico del SMF. Se analizó el gen *FBN1*, que se encuentra en 15q21.1.

El ADN genómico de nuestro paciente se usó para amplificar por PCR los exones 1-65 en la región de codificación de *FBN1*, el análisis de la secuencia de ADN de toda la región de codificación de *FBN1* y las uniones de empalme se realizaron tanto en la orientación hacia adelante como en reversa. Este análisis de secuencias identificó los siguientes polimorfismos benignos como se describen en la tabla 5, que no se han asociado con la enfermedad.

**Tabla 5. Polimorfismos identificados en el estudio del paciente**

Genotipo	Mutación	AA codón afectado	Importancia clínica (última evaluación)	Citas	Estado de revisión (método de afirmación)
Homocigoto	1415 G>A	p.C472Y	Probablemente benigno (5 de junio de 2018)	PubMed [ Ver todos registros que este PMID ]	criterios (1)proporcionados, losremitente único citanNykamp K y col. (Genet Med 2017)
Heterocigoto	1875 T>C	p.N625	(Sustitución, posición 1875 , C → T benigno	PubMed [ Ver todos los registros que este PMID ]	(1) <a href="https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/mutation/overview?id=112548768#references">https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/mutation/overview?id=112548768#references</a>
Heterocigoto	IVS17-46	A>G	Probablemente benigno (5 de junio de 2018)	IVS17-46A>G – Intron 17 SSCP/HA Nijbroek et al. [1995] A 56, 57	IVS17-46A>G – Intron 17 SSCP/HA Nijbroek et al. [1995] A 56, 57
Heterocigoto	IVS35-19	A>G			
Heterocigoto	IVS40-13_14	insT			
Heterocigoto	IVS45+28_29	insT			
Heterocigoto	IVS 51-85	T>C			
Heterocigoto	IVS 53-21	A>T			
Heterocigoto	6855 T>C	D2285			
Homocigoto	IVS 56+17	C>G			
Homocigoto	IVS 62+8	C>A			

Fuente: Reporte del estudio del paciente.

Esta numeración de bases se refiere a la posición uno que comienza en el codón de inicio ATG de la secuencia de ADNc (números de acceso de Genbank NM\_000138 y NT\_086827). Estos polimorfismos se han informado previamente en la base de datos de polimorfismos de un solo nucleótido de NCBI ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov))

Este análisis de secuenciación también identificó un cambio de nucleótido 2137A> G heterocigoto en una copia del gen *FBN1* de este individuo. Este cambio de nucleótidos predice una sustitución de aminoácidos de serina a glicina en el residuo de aminoácido 713 (S713G). Sin embargo, esta sustitución de aminoácidos no se ha identificado como una mutación asociada a la enfermedad en otros pacientes. En este momento, no hay información suficiente para clasificar este alelo como una mutación asociada a la enfermedad o una variante benigna no asociada con la enfermedad.

Además de la variante sin sentido S713G, este análisis de secuencia también identificó un cambio de nucleótido 6289G> T heterocigoto en el gen *FBN1* de este individuo. Este cambio de nucleótidos predice un cambio de aminoácidos del ácido glutámico a una parada de traducción prematura en el codón 2097 (E2097X), aunque esta mutación sin sentido no se informó previamente como una mutación de *FBN1* asociada a la enfermedad como se logra evidenciar en la figura 17 las mutaciones presentadas en el paciente.

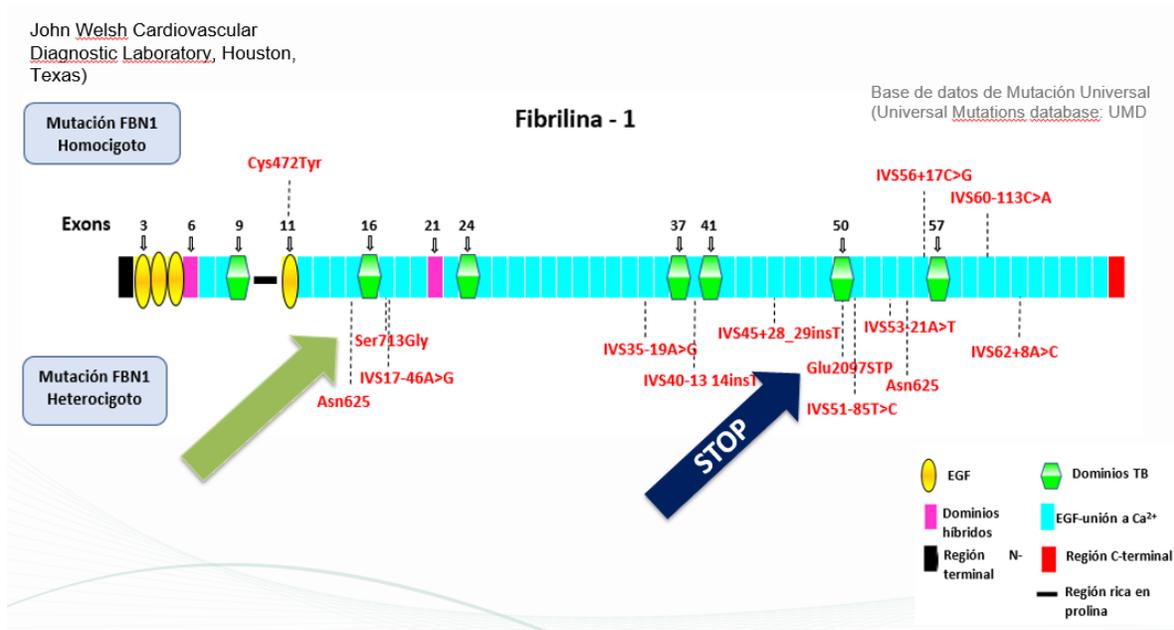


Figura 17. Reporte del gen FBN1 del paciente estudio

Fuente: Elaborada por el Tutor Cristiano Trindade

El cribado de mutaciones, que permite el escaneo de los 65 exones FBN1 y las regiones flanqueantes, incluidos los sitios de empalme hasta las regiones de ramificación, se realizó en el paciente con una estrategia de secuenciación directa / PCR asistida por robot y de condición única, como se describe.

La numeración de la mutación se refiere a la secuencia de referencia GenBank de ADNc de FBN1: NM\_000138.4, con la A del codón de iniciación de la traducción ATG como nucleótido +1 ( [www.hgvs.org/mutnomen](http://www.hgvs.org/mutnomen) ).

Se distinguieron dos categorías principales de mutaciones: codones de terminación prematura (PTC) y mutaciones inframemoriales. Las mutaciones de PTC se clasificaron como aquellas que probablemente no producirían un péptido remanente de FBN1 inestable / truncado (delección de todo el gen, cambios de marco, codones de parada y mutaciones de empalme fuera del marco), mientras

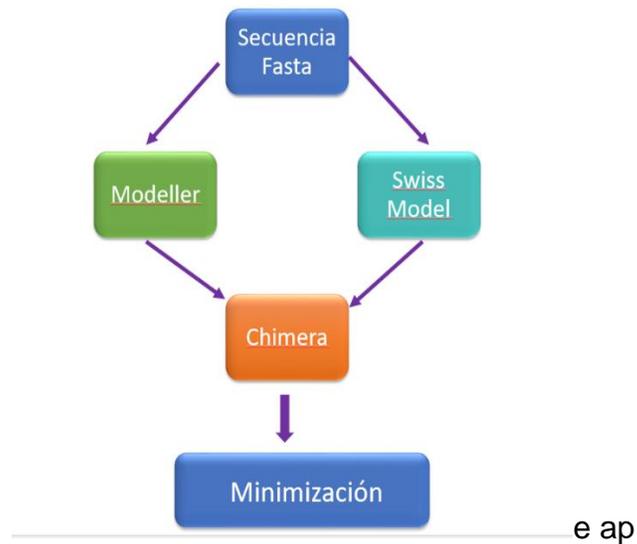
que las mutaciones en el marco se clasificaron como sin sentido mutaciones, deleciones / duplicaciones.

### **10.1.6 Análisis del resultado del modelamiento de la proteína**

Al realizar el análisis de los resultados obtenidos nos muestra un par de mutaciones no reportadas y las cuales no estaban relacionadas con la enfermedad. Tenemos una mutación cambiando una *Serina* por una *Glicina* (S713G) se evidencia que no se da dentro de ningún dominio, se encuentra en un loop, donde tenemos un cambio de un aminoácido hidrofóbico por otro aminoácido hidrofóbico y la aparición de un codón de parada prematuro a causa de la mutación de un ácido glutámico (E2097X).

La aparición de este codón de parada, dejaría la proteína incompleta, dejando por fuera 774 aminoácidos, este corte se da en un dominio tipo TB y dejaría por fuera 10 dominios de distintos tipos (TB, EGF\_CA, vWFA y cEGF)(65), este hallazgo es el más afecta en el fenotipo del paciente, por ser una proteína de varios dominios. Para el modelamiento de la proteína, al ser esta una proteína extensa se optó por segmentar dicha proteína para modelarla por separado y luego unir las piezas como si de un rompecabezas se tratara. Para esto se tomaron segmentos de entre 200-400 aminoácidos y fueron modelados usando Modeller y para zonas donde Modeller presentaba problemas se usó Swiss Model, de esta manera se modelaron los distintos segmentos de la proteína. Al tener todos estos segmentos cada uno fue unido usando Chimera, hasta completar la proteína. Al unir la proteína de esta manera solemos obtener zonas con alta tensión o átomos muy cercanos a otros (en inglés conocido como *clashes*) para evitar esto y obtener una mejor estructura una minimización fue realizada, para esto se usó Amber18. La estructura final obtenida luego de la minimización es nuestra estatura de partida para realizar las

sustituciones de aminoácidos reportadas por el análisis de secuenciamiento, como se esquematiza en la figura 18 y el resultado final de la proteína en 3D obtenida en el modelamiento se aprecia en la figura 19.



**Figura 18. Procedimiento del Modelamiento de Proteína del paciente estudio**

Fuente: Elaborada por Roberto Pestana y Karin Rondón.



**Figura 19. Resultado del Modelamiento de Proteína *FBN1* del paciente estudio**

Fuente propia: Elaborada por Roberto Pestana.

En la figura 20 podemos evidenciar los pasos para la preparación de la proteína y como se tomaron los dominios mencionados por Sacha et al (73) y el fasta obtenido del código NP\_000129.3 de NCBI. El moldeamiento de la proteína fue a partir de los mostrado por Sacha et al, usando el software Modeller (61) y el servidor Swiss-Model (60), cada una de las partes fue modelada individualmente y

luego unida usando chimera (63) al obtener la proteína está fue minimizada usando Amber18 (74).

Usando Tleap, herramienta de preparación de proteínas y ligando incorporada en Amber, se preparó la proteína usando el campo de fuerza ff14SB (75) y el sistema fue solvatado en una caja de agua a 15 angstrom de la proteína. Este sistema (proteína dentro de la caja de agua) inicialmente se minimizaron las aguas y luego el sistema completo para así obtener una estructura más “relajada”, la minimización de las aguas se realizó con 5 minimizaciones sucesivas, cada una con los parametros maxcyc=50000 y ncyc=1000 y Shake no fue tenido en cuenta. Para la minimización del sistema completo los parámetros maxcyc=50000 y ncyc=10000 fueron establecidos.

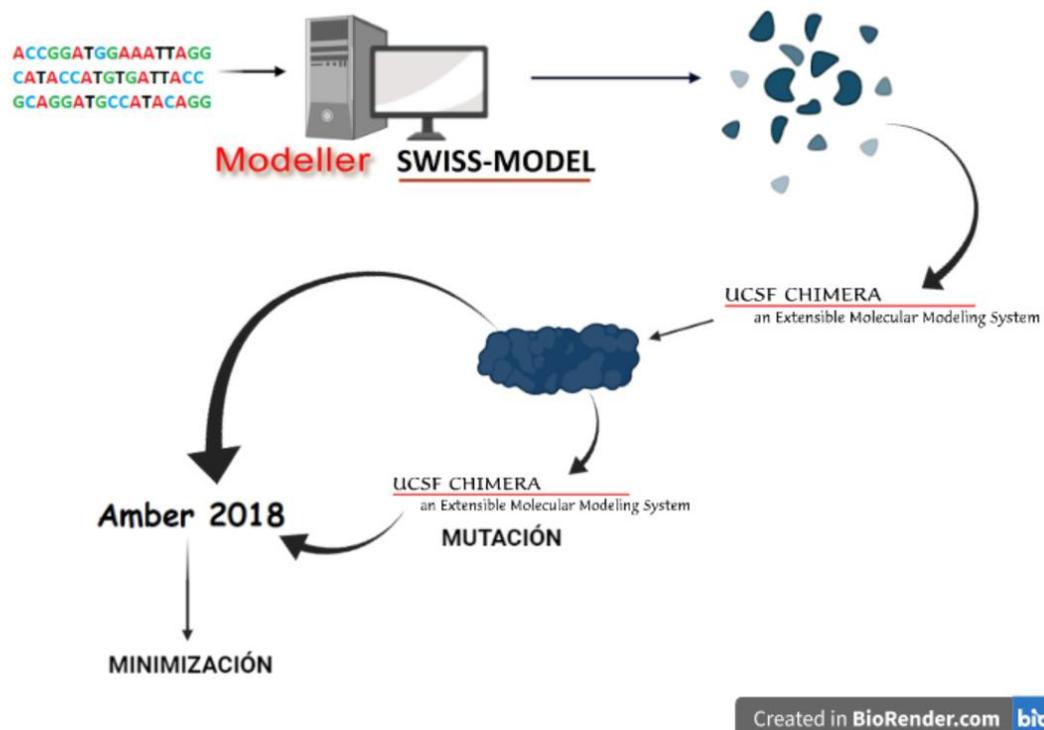


Figura 20. Pasos para el Modelamiento de Proteína *FBN1* del paciente estudio

Fuente propia: Elaborada por Roberto Pestana y Karin Rondón

Se encontró que al alinear las 2 estructuras completas, la wildtype con la mutada, el RMSD es 0.034 Å, un cambio imperceptible, mientras que en el loop de la mutación S713G tenemos un RMSD de 0.700 Å, lo cual es un cambio mínimo.

### **10.1.7 Calidad de vida relacionada con la salud (CVS)**

La OMS define la calidad de vida (CV) en función de la manera en que el individuo percibe el lugar que ocupa en la vida, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas, normas y preocupaciones y **la calidad de vida relacionada con la salud (CVS)** es el componente de la CV debido a las condiciones de salud de las personas y referido a partir de las experiencias subjetivas de ellas sobre su salud global, es un concepto multidimensional que incluye componentes físicos, emocionales y sociales asociados con la enfermedad (24)(76).

Según los resultados de la encuesta aplicada al paciente el apoyo social, los factores relacionados con la enfermedad y los factores bioconductuales explican en gran medida los procesos de adaptación del paciente y su la calidad de vida asociado a los factores demográficos y a los factores relacionados con la enfermedad.

En cuanto a su conocimiento acerca de los problemas de salud asociados al SMF se evidencia que esta empeorado de su enfermedad por el grado de claridad que tiene a las manifestaciones clínicas posibles a desarrollar como si hay cambios en la visión y enfermedades del corazón.

Tiene un conocimiento de lo que es la endocarditis dado que es una de las principales complicaciones de las valvulopatías, seleccionando como su definición

una infección interna del corazón y las válvulas cardíacas y como puede prevenir esta, lo cual indico que se debe tomar antibióticos antes de tratamientos quirúrgicos y dentales, si la enfermedad cardiaca empeora indico que se darían síntomas como cansancio fácil, falta de aire, latidos del corazón, pies y piernas hinchadas y dolor de pecho, las demás manifestaciones el paciente refiere no saber.

En cuanto a los deportes considero que el paciente necesita tener más información ya que él puede realizar todos los deportes que nos describen en la encuesta, pero no con una mayor intensidad que amerite esfuerzo en el paciente.

Acerca de conocimientos acerca de la transmisión y síntomas y signos del paciente, él nos indica que como verdaderas 41% de las preguntas, un 27% de falsos, y no sabe o indica no tener conocimiento en un 32%.

En las preguntas que se le realizaron al paciente acerca de su calidad de vida la mayoría respondió no tener problemas para realizar ciertas actividades ni presentar algún tipo de molestia, excepto en la pregunta de depresión / ansiedad en la cual nos indica sentirse un poco ansioso o deprimido.

Se aplicó el cuestionario de calidad de vida SF36 es instrumentos genéricos validado en español, desarrollado en Estados Unidos, que incluye 36 ítems agrupados en 8 escalas: funcionamiento físico (ff), desempeño físico (df), dolor corporal (dl), desempeño emocional (de), salud mental (sm), vitalidad (vt), salud general (sg) y funcionamiento social (fs) y uno adicional, el cambio de la salud en el tiempo, se aplicó al paciente en entrevista (teleconsulta) previo consentimiento informado del paciente con resultado de 75 puntos.

Al evaluar las variables sociodemográficas como están descritas en las tablas 6 y 7 es evidencia que el estrato socioeconómico y la escolaridad del paciente marcaron pautas importantes para el empoderamiento de su enfermedad porque entiende y comprende la carga de enfermedad como resultado a su enfermedad

crónica. En las variables de interés el peso, la talla el IMC responde a la curva de crecimiento de acuerdo a la talla del paciente.

### 10.1.8 Resultados variables sociodemográficas

**Tabla 6. Resultados de las variable sociodemográficas en el estudio del paciente**

Variable	Resultado
Sexo	Masculino
Edad	26 años
Escolaridad	Pregrado: Ingeniero de Sistema Posgrado: Maestría en Estudios predictivos.
Estado Civil	Soltero
Ocupación	Analista de datos en una Caja de compensación.
Farmacológicos	Metropolol 100 mg cada 12 hora Valcote 50 mg dia
Estrato	3

Fuente: Historia clínica del paciente.

## VARIABLES DE INTERÉS

**Tabla 7. Resultados de las variables de interés en el estudio del paciente**

<b>Año</b>	<b>Peso (Kg)</b>	<b>Talla (cm)</b>	<b>IMC</b>
2009	56	190	15,5
2010	63	194	16,7
2011	62	197	16,0
2019	75	200	18,8

Fuente: Historia clínica del paciente

## 11. Marco ético

El Comité de Ética en Investigación de la Universidad Simón Bolívar, en reunión efectuada el día 15 de noviembre de 2019, y legalizada mediante acta No.057, el consenso de sus miembros recomendó avalar el proyecto de la referencia. En cumplimiento de las recomendaciones del Comité el aval del Proyecto CIE-USB-CE-0321-00, Se legalizó mediante Acta de Aprobación de Proyectos No.00272 del 15 de noviembre de 2019.

Se considera un trabajo de investigación sin riesgo, respaldado por el **Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993** referente a la investigación en seres humanos párrafo A y B, este trabajo es un estudio de caso, donde no realizamos ningún tipo de intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales del individuo del estudio. Además, se obedecieron los estatutos, se respetó la dignidad y se protegieron los derechos a la privacidad y confidencialidad de la información obtenida durante la historia clínica, consentimiento informado y resultados de la encuesta.

## **Discusión**

Después de aplicar el cuestionario al paciente y obtener los resultados de este, se procedió a ver que tanto conocimiento tenía sobre su patología SMF. El cuestionario tiene tres ítems principales: conocimiento, calidad de vida y sociodemográfico. La calidad de vida es como nuestro paciente lo percibe y los indicadores sociodemográficos son las condiciones en que vive, sin embargo, veremos a la relación de cada ítem con el SMF.

Según un estudio de Rand-Hendriksen e col (2010) (77) las personas con SMF han sido intimidadas y estigmatizadas en la escuela, en el entorno local y en su vida laboral, así mismo según un estudio de 174 adultos con SMF Peters et al., la calidad de vida en general era adecuada, pero encontraron una disminución significativa dentro del dominio psicológico. Lo cual sustenta la necesidad de tener un psicólogo en el tratamiento. Otra pregunta fue que es la endocarditis, a lo que este dio la definición correcta. Otra es como se puede prevenir la endocarditis y este tuvo un 33% de acierto. Según lo establecido en el estudio de Moons e col (2001) (78) los pacientes con SMF son propensos a complicaciones como arritmias auriculares, endocarditis bacteriana, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad vascular pulmonar, para minimizar el riesgo de complicaciones y mejorar el estado general de salud, se espera que los pacientes adopten ciertos comportamientos de salud,

como restringir la actividad física severa, adherirse a un régimen prescrito de tratamiento farmacológico o tomar medidas higiénicas específicas para prevenir la endocarditis, además según este estudio, la definición de endocarditis y las medidas necesarias para prevenirla dadas por los pacientes no se entendían bien, con respuestas correctas que variaban del 16% al 50% en pacientes adultos (21). Lo que evidencia que el paciente no conoce lo suficiente acerca de las complicaciones de su enfermedad y esto representa un riesgo para el paciente.

En cuanto al ítem sociodemográfico, el paciente responde que está un poco ansioso y deprimido, lo cual sustenta la necesidad de un psicólogo como se mencionaba anteriormente. Según lo reportado por Moon e col. (2016) (76) los resultados de este estudio mostraron que el 93% de los pacientes presentaban depresión y ansiedad; datos clínicos fuertemente relacionados, además según estudios previos, los principales factores que influyen en la calidad de vida en pacientes con SMF comprenden síntomas físicos, ansiedad, depresión y apoyo social relacionados con SMF (21)(30)(79).

Se concluye que el paciente con SMF necesita tener bases sólidas en cuanto al conocimiento de su enfermedad y complicaciones debido a que esto contribuye en gran medida a un tratamiento favorable y una buena calidad de vida, así mismo basado en el cuestionario se necesita educar a nuestro paciente respecto a los problemas de salud que pueden surgir, los médicos especialistas que debe consultar, como prevenir la endocarditis, los síntomas que aparecen si la enfermedad cardiaca empeora, los deportes y actividades que puede realizar, la dieta que debe seguir, consecuencias de hábitos como fumar, entre otras. Así mismo se reitera la necesidad de un acompañamiento psicológico y más porque nuestro paciente se siente un poco ansioso o deprimido.

## **12. Conclusiones y Recomendaciones**

### **12.1 Conclusiones**

El SMF aunque es una enfermedad huérfana es una de las más comunes de su tipo, sin embargo se conoce poco de esta entre la población, lo que dificulta un diagnóstico precoz, adherencia al tratamiento, disminución en las complicaciones y buena calidad de vida, sin embargo después de realizar el cuestionario al paciente hemos aterrizado en la realidad respecto a cómo ven los pacientes su enfermedad y que tanto conocen de ella, encontrando que el conocimiento tiene vacíos y requieren educación, sobre todo para disminuir las complicaciones que aumentan la morbimortalidad de la enfermedad, fue interesante situarnos frente a la enfermedad a través de los ojos del paciente y descubrir que se necesita difundir tanto en la comunidad médica, como no médica que es el SMF y cuáles son los signos característicos para el diagnóstico, un verdadero reto.

El diagnóstico temprano de la enfermedad evita complicaciones que a futuro generen discapacidad irreversible y puedan impactar en la morbimortalidad del paciente; evaluando el tratamiento farmacológico actual a la luz de las interacciones de proteínas como puede retrasar el progreso de su valvulopatía e impida el empeoramiento progresivo de las condiciones del paciente.

El análisis bioinformático nos ha proporcionado información sobre la patogénesis de las enfermedades asociadas a las microfibrillas y serán más importantes en el futuro para comprender las bases moleculares del SMF. Aunque la mayor parte de la estructura de la fibrilina-1 ahora se comprende a nivel de dominio, se requiere más trabajo para comprender la estructura de las regiones terminales N y C altamente interactivas de la fibrilina-1 y las interacciones proteína-proteína involucradas en las microfibrillas en el montaje y regulación matricial.

El uso de herramientas bioinformáticas nos dio nuevas perspectivas para analizar las mutaciones encontradas en este paciente, las cuales nos dan pie en primer paso para estudios futuros; además utilizando el análisis bioinformático nos permite individualizar los pacientes en cuanto indicaciones médicas (dietas, dosis de medicamentos, cambios en el estilo de vida) fortaleciendo el concepto de medicina personalizada o medicina de precisión de la mano con el concepto de las ómicas (nutrigenómica, proteómica, metabolómica, entre otros)

## 12.2 Recomendaciones

- ✚ Educar a los pacientes que padecen la enfermedad sobre cuáles son las complicaciones, como prevenirlas, las actividades que puede realizar y cuales están contraindicadas, acompañamiento psicológico, signos alarma para consultar, la buena adherencia al tratamiento.
- ✚ Fortalecer los microdiseños en el pregrado con conceptos de autocuidado y asesoramiento genético, para el acompañamiento y asesorías al paciente y la familia.
- ✚ Fortalecer las competencias comunicativas en los profesionales de la salud para asesorar a los pacientes con sus patologías de base y guiarlos en autoreconocimiento y autocuidados de sus enfermedades.
- ✚ Orientar a los médicos con el uso de las herramientas bioinformáticas para individualizar el manejo y el tratamiento médico según los hallazgos encontrados según sus reportes de estudios genéticos.

### **13. Aportes a la literatura científica**

Comparación estructural de la Proteína FBN1 con la nueva mutación reportada.

Reporte a bases de datos nuevas mutaciones al Gen FBN1

Dar paso a nuevos estudios de interacción proteína-proteína desde la mutación evidenciada en paciente.

## 14. Referencias Bibliográficas

1. Haine E, Salles JP, Khau Van Kien P, Conte-Auriol F, Gennero I, Plancke A, et al. Muscle and Bone Impairment in Children with Marfan Syndrome: Correlation with Age and FBN1 Genotype. *J Bone Miner Res.* 2015;30(8):1369–76.
2. Jondeau G, Michel JB, Boileau C. The translational science of Marfan syndrome. *Heart.* 2011;97(15):1206–14.
3. Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, Loeys B. Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Hum Mutat.* 2016;37(6):524–31.
4. Loja Oropeza D, Vilca M, Avilés R, Necochea Y, Manrique M, Postigo R. Síndrome de Marfan. A Propósito de un Caso. *An la Fac Med.* 2014;62(1):56.
5. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1995;75(2):157–60.
6. Dietz H. Marfan Syndrome Summary. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, al, Ed GeneReviews®. 2001;1–22.
7. Nollen GJ, Mulder BJM. What is new in the Marfan syndrome? *Int J Cardiol.* 2004;97(SUPPL. 1):103–8.
8. Barriales-Villa R, García-Giustiniani D, Monserrat L. Genética del síndrome de Marfan. *Cardiocore.* 2011;46(3):101–4.
9. Dean JCS, Loeys B. Marfan syndrome and related disorders. *Cardiovasc Genet Genomics Princ Clin Pract.* 2018;589.
10. Kayhan G, Ergun MA, Ergun SG, Kula S, Percin FE. Identification of Three

Novel FBN1 Mutations and Their Phenotypic Relationship of Marfan Syndrome. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018;22(8):474–80.

11. Kodolitsch Y Von, De Backer J, Schüler H, Bannas P, Behzadi C, Bernhardt AM, et al. Perspectives on the revised ghent criteria for the diagnosis of marfan syndrome. *Appl Clin Genet*. 2015;8:137–55.
12. Cook JR, Ramirez F. Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Aspects of the Marfan Syndrome. 2014;77–94.
13. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476–85.
14. von Kodolitsch Y, Demolder A, Girdauskas E, Kaemmerer H, Kornhuber K, Muino Mosquera L, et al. Features of Marfan syndrome not listed in the Ghent nosology—the dark side of the disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2019;17(12):883–915. Available from: <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1704625>
15. Hofman KJ, Bernhardt BA, Pyeritz RE. Marfan syndrome: Neuropsychological aspects. *Am J Med Genet*. 1988;31(2):331–8.
16. Achelrod D, Blankart CR, Linder R, Von Kodolitsch Y, Stargardt T. The economic impact of Marfan syndrome: A non-experimental, retrospective, population-based matched cohort study. Vol. 9, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014.
17. Loeys B, Nuytinck L, Delvaux I, De Bie S, De Paepe A. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med*. 2001;161(20):2447–54.
18. Peters KF, Apse KA, Blackford A, McHugh B, Michalic D, Biesecker BB. Living

with Marfan syndrome: Coping with stigma. *Clin Genet.* 2005;68(1):6–14.

19. Dean JCS. Marfan syndrome: Clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2007;15(7):724–33.
20. Peters KF, Kong F, Hanslo M, Biesecker BB. Living with Marfan syndrome III. Quality of life and reproductive planning. *Clin Genet.* 2002;62(2):110–20.
21. De Bie S, De Paepe A, Delvaux I, Davies S, Hennekam RCM. Marfan syndrome in Europe: A questionnaire study on patient perceptions. *Community Genet.* 2005;7(4):216–25.
22. Fierro JAA, Aviña DAH. Síndrome con hábitos marfanoides. *Rev Mex Pediatr.* 2011;78(6):236–41.
23. Giarelli E, Bernhardt BA, Pyeritz RE. Attitudes antecedent to transition to self-management of a chronic genetic disorder. *Clin Genet.* 2008;74(4):325–37.
24. Lugo LE, Garcia HI, Gomez C. Confiabilidad del cuestionario de calidad de vida en salud SF-36 en Medellín, Colombia. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2006;24(2):37–50.
25. Li X, Li Z, Zhou H, Gaynor SM, Liu Y, Chen H, et al. Dynamic incorporation of multiple in silico functional annotations empowers rare variant association analysis of large whole-genome sequencing studies at scale. *Nat Genet.* 2020;52(9):969–83.
26. Ekins S, Mestres J, Testa B. In silico pharmacology for drug discovery: Methods for virtual ligand screening and profiling. *Br J Pharmacol.* 2007;152(1):9–20.
27. Salmaso V, Moro S. Bridging molecular docking to molecular dynamics in exploring ligand-protein recognition process: An overview. *Front Pharmacol.* 2018;9(AUG):1–16.

28. Hollingsworth SA, Dror RO. Molecular Dynamics Simulation for All. *Neuron* [Internet]. 2018;99(6):1129–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.08.011>
29. Bazzazi H, Isenberg JS, Popel AS. Inhibition of VEGFR2 activation and its downstream signaling to ERK1/2 and calcium by thrombospondin-1 (TSP1): In silico investigation. *Front Physiol.* 2017;8(FEB):1–12.
30. Speed TJ, Mathur VA, Hand M, Christensen B, Sponseller PD, Williams KA, et al. Characterization of pain, disability, and psychological burden in Marfan syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2017;173(2):315–23.
31. Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene* [Internet]. 2016;592(1):279–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2016.07.033>
32. Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C, Child A, Collod-Beroud G, De Paepe A, et al. Clinical utility gene card for: Marfan syndrome type 1 and related phenotypes [FBN1]. Vol. 18, *European Journal of Human Genetics.* 2010. p. 1070.
33. Hubmacher D, Apte SS. ADAMTS proteins as modulators of microfibril formation and function. *Matrix Biol* [Internet]. 2015;47:34–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.matbio.2015.05.004>
34. Por DE. HUÉRFANAS-RARAS.
35. Sneha P, Priya Doss CG. Molecular Dynamics: New Frontier in Personalized Medicine [Internet]. 1st ed. Vol. 102, *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology.* Elsevier Inc.; 2016. 181–224 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apcsb.2015.09.004>
36. Reyes RV, Tirado Y, Valdiris V. Estudio y análisis comparativo de

interacciones entre la proteína integrina con fragmentos de la proteína fibrilina-1 y fragmentos mutados de esta utilizando la metodología de docking molecular. *Salud Uninorte*. 2016;32(3):369–83.

37. Floudas CA, Fung HK, McAllister SR, Mönnigmann M, Rajgaria R. Advances in protein structure prediction and de novo protein design: A review. *Chem Eng Sci*. 2006;61(3):966–88.
38. Zhang Y. I-TASSER server for protein 3D structure prediction. *BMC Bioinformatics*. 2008;9:1–8.
39. Coelho SG, Almeida AG. Marfan syndrome revisited: From genetics to the clinic. *Rev Port Cardiol [Internet]*. 2020;39(4):215–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.09.008>
40. Muñoz Sandoval J, Saldarriaga-Gil W, De Lourido CI. Síndrome de marfan, mutaciones nuevas y modificadoras del gen FBN1. *Iatreia*. 2014;27(2):206–15.
41. Cãadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: Pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol [Internet]*. 2010;7(5):256–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.30>
42. Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrillopathies. *J Med Genet*. 2000;37(1):9–25.
43. Collod-Bérout G, Le Bourdelles S, Ades L, Ala-Kokko L, Booms P, Boxer M, et al. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database. *Hum Mutat*. 2003;22(3):199–208.
44. Hutchinson S, Furger A, Halliday D, Judge DP, Jefferson A, Dietz HC, et al. Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: A potential modifier of phenotype? *Hum Mol Genet*. 2003;12(18):2269–76.

45. Robertson IB, Dias HF, Osuch IH, Lowe ED, Jensen SA, Redfield C, et al. The N-Terminal Region of Fibrillin-1 Mediates a Bipartite Interaction with LTBP1. *Structure* [Internet]. 2017;25(8):1208-1221.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.str.2017.06.003>
46. Thomson J, Singh M, Eckersley A, Cain SA, Sherratt MJ, Baldock C. Fibrillin microfibrils and elastic fibre proteins: Functional interactions and extracellular regulation of growth factors. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2019;89:109–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2018.07.016>
47. Jensen SA, Robertson IB, Handford PA. Dissecting the fibrillin microfibril: Structural insights into organization and function. *Structure* [Internet]. 2012;20(2):215–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.str.2011.12.008>
48. Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies. Vol. 37, *Journal of Medical Genetics*. 2000. p. 9–25.
49. De Cario R, Sticchi E, Lucarini L, Attanasio M, Nistri S, Marcucci R, et al. Role of TGFBR1 and TGFBR2 genetic variants in Marfan syndrome. *J Vasc Surg* [Internet]. 2018;68(1):225-233.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.04.071>
50. Loeys B, De Backer J, Van Acker P, Wettinck K, Pals G, Nuytinck L, et al. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat*. 2004;24(2):140–6.
51. Pepe G, Giusti B, Evangelisti L, Mc P, Brunelli T, Giurlani L. in Marfan patients : genotype – phenotype correlation. 2001;1:444–50.
52. Shih HY, Liu WS, Chen TJ. Neonatal Marfan syndrome - A case report. *Acta Cardiol Sin*. 2004;20(3):171–5.

53. Dawson WM, Rhys GG, Woolfson DN. Towards functional de novo designed proteins. *Curr Opin Chem Biol* [Internet]. 2019;52:102–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.06.011>
54. Morrison DA, Morgan MJ, Kelchner SA. Molecular homology and multiple-sequence alignment: An analysis of concepts and practice. *Aust Syst Bot*. 2015;28(1):46–62.
55. Wells JN, Bergendahl LT, Marsh JA. Computational modelling of protein complex structure and assembly. *Methods Mol Biol*. 2018;1764:347–56.
56. Singh P, Sharma P, Bisetty K, Perez JJ. Molecular dynamics simulations of Ac-3Aib-Cage-3Aib-NHMe. *Mol Simul*. 2010;36(13):1035–44.
57. Chen J, Siu SWI. Machine learning approaches for quality assessment of protein structures. *Biomolecules*. 2020;10(4).
58. Roy A, Kucukural A, Zhang Y. I-TASSER: A unified platform for automated protein structure and function prediction. *Nat Protoc*. 2010;5(4):725–38.
59. Yang J, Yan R, Roy A, Xu D, Poisson J, Zhang Y. The I-TASSER suite: Protein structure and function prediction. *Nat Methods* [Internet]. 2014;12(1):7–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nmeth.3213>
60. Waterhouse A, Bertoni M, Bienert S, Studer G, Tauriello G, Gumienny R, et al. SWISS-MODEL: Homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(W1):W296–303.
61. Šali A, Blundell TL. Comparative protein modelling by satisfaction of spatial restraints. Vol. 234, *Journal of Molecular Biology*. 1993. p. 779–815.
62. Song Y, Dimaio F, Wang RYR, Kim D, Miles C, Brunette T, et al. High-resolution comparative modeling with RosettaCM. *Structure* [Internet]. 2013;21(10):1735–42. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.str.2013.08.005>

63. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, et al. UCSF Chimera - A visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem*. 2004;25(13):1605–12.
64. Damm KL, Carlson HA. Gaussian-weighted RMSD superposition of proteins: A structural comparison for flexible proteins and predicted protein structures. *Biophys J* [Internet]. 2006;90(12):4558–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1529/biophysj.105.066654>
65. Sneha P, Priya Doss CG. Molecular Dynamics: New Frontier in Personalized Medicine. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2016;102:181–224.
66. Soto ME, Cano R, Criales CS, Avendaño L, Espínola N, García C. Pectus excavatum y carinatum en el síndrome de Marfan y síndromes similares: prevalencia e impacto clínico pulmonar y cardiovascular. *Gac Med Mex*. 2018;154(Suppl 2):S67–78.
67. Enciclopedia Orphanet de la Discapacidad. El síndrome de Marfan. 2016;1–4. Available from: [www.orpha.net/data/patho/Han/Int/es/Marfan\\_Es\\_es\\_HAN\\_ORPHA109.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/es/Marfan_Es_es_HAN_ORPHA109.pdf)
68. Arn PH, Scherer LR, Haller JA, Pyeritiz RE. Outcome of pectus excavatum in patients with Marfan syndrome and in the general population. *J Pediatr*. 1989;115(6):954–8.
69. Thacoor A. Mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2017;12(4):430–4.
70. Becerra-Muñoz VM, Gómez-Doblas JJ, Porrás-Martín C, Such-Martínez M, Crespo-Leiro MG, Barriales-Villa R, et al. The importance of genotype-phenotype correlation in the clinical management of Marfan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):1–9.

71. Clínico C, Case C. SÍNDROME DE MARFÁN. 2016;34(1):65–75.
72. Sheikhzadeh S, Kade C, Keyser B, Stuhmann M, Arslan-Kirchner M, Rybczynski M, et al. Analysis of phenotype and genotype information for the diagnosis of Marfan syndrome. *Clin Genet*. 2012;82(3):240–7.
73. Jensen SA, Handford PA. New insights into the structure, assembly and biological roles of 10-12 nm connective tissue microfibrils from fibrillin-1 studies. *Biochem J*. 2016;473(7):827–38.
74. Case DA, Walker RC, Cheatham TE, Simmerling C, Roitberg A, Merz KM, et al. Amber 2018. Univ California, San Fr 2018 [Internet]. 2018;1–923. Available from: <http://ambermd.org/doc12/Amber18.pdf>
75. Maier JA, Martinez C, Kasavajhala K, Wickstrom L, Hauser K, Simmerling C, et al. Subscriber access provided by UNIV OF MISSISSIPPI ff14SB: Improving the accuracy of protein side chain and backbone parameters from ff99SB ff14SB: Improving the accuracy of protein side chain and backbone parameters from ff99SB. *Just Accept Manuscr • Publ Date* [Internet]. 2015;7. Available from: <http://pubs.acs.org>
76. Moon JR, Cho YA, Huh J, Kang IS, Kim DK. Structural equation modeling of the quality of life for patients with marfan syndrome. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2016;14(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12955-016-0488-5>
77. Rand-Hendriksen S, Johansen H, Semb SO, Geiran O, Stanghelle JK, Finset A. Health-related quality of life in Marfan syndrome: A cross-sectional study of Short Form 36 in 84 adults with a verified diagnosis. *Genet Med*. 2010;12(8):517–24.
78. Moons P, De Volder E, Budts W, De Geest S, Elen J, Waeytens K, et al. What do adult patients with congenital heart disease know about their disease,

treatment, and prevention of complications? A call for structured patient education. *Heart*. 2001;86(1):74–80.

79. Vanegas-Flórez LM, Botero-Giraldo MÁ, Medina-Calero M, Carvajal-Tello N. Efectos del ejercicio físico en pacientes con síndrome de Marfán (revisión documental 2000-2016). Vol. 15, *Duazary*. 2018. p. 325.

## **1. Anexo**

### **CUESTIONARIO: HISTORIA CLÍNICA**

1. ¿Hace cuánto tiempo que le han diagnosticado el síndrome de Marfan?

..... años ..... meses

2. ¿Alguien en su familia tiene el Síndrome de Marfan?

( ) Sí. Indique quién .....

( ) No

( ) No sé

3. ¿Le sigue alguna especialidad médica debido al Síndrome de Marfan?

( ) Sí. ¿Cuál o cuáles especialidades? .....

( ) No

4. ¿Cómo evalúa, en general, sus síntomas relacionados con el Síndrome de Marfan?

( ) Breve/rápido

( ) Moderado

( ) Grave

( ) No tengo

5. ¿Cuáles son sus problemas de salud relacionados con el síndrome de Marfan?

(Puede marcar más de una respuesta, si corresponde)

( ) Dilatación aórtica

( ) Enfermedad de la válvula mitral

( ) Deformación de columna

( ) Deformación mamaria

( ) Dislocación de la lente

- Miopía
- Alta estatura
- Problemas dentales
- Flexibilidad en las articulaciones
- Depresión
- No tengo
- No sé
- Otro. Cuál .....

6. ¿Cómo se ha tratado su Síndrome de Marfan hasta ahora?

(Puede marcar más de una respuesta, si corresponde)

- Sin tratamiento
- Por cateterismo
- Por cirugía. Cual .....
- Con medicamentos. ¿Cuales? .....
- No sé
- Otro. Cuál .....

### **CONOCIMIENTO SOBRE EL SÍNDROME DE MARFAN**

7. ¿Pueden surgir los siguientes problemas de salud en pacientes con síndrome de Marfan? (Marque solo una respuesta para cada problema de salud).

<b>Problemas de salud</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>No sé</b>
Cambio de visión	( )	( )	( )
Ansiedad y depresión	( )	( )	( )
Deformación de pecho y extremidades	( )	( )	( )
Bajo nivel de oxígeno en la sangre	( )	( )	( )
Enfermedades del corazón	( )	( )	( )
Enfermedades respiratorias	( )	( )	( )
Neumotórax (colapso pulmonar)	( )	( )	( )
Escoliosis (deformación espinal)	( )	( )	( )
Estrías	( )	( )	( )
Hernias	( )	( )	( )

8. ¿Qué médicos especialistas cree que debe consultar un paciente con síndrome de Marfan? (Puedes marcar más de una respuesta)

- ( ) Cardiólogo
- ( ) Oftalmólogo
- ( ) Ortopedista
- ( ) Genetista
- ( ) Cirujano

- Otorrinolaringólogo
- Psicólogo
- No sé
- Otro. Cuál .....

9. ¿Qué es la endocarditis para ti?

(Marque solo una respuesta)

- Un cambio en la frecuencia cardíaca
- Una infección interna del corazón y las válvulas cardíacas.
- Una obstrucción (obstrucción) de las arterias del corazón.
- Una dilatación del corazón
- No sé

10. ¿Cómo se puede prevenir la endocarditis?

(Puede marcar más de una respuesta)

- Con cuidadosa higiene dental
- Tomar antibióticos antes de tratamientos quirúrgicos y dentales.
- Evitar tatuajes y piercings
- No sé

11. ¿Pueden aparecer los siguientes síntomas si la enfermedad cardíaca empeora?  
(Marque solo una respuesta para cada síntoma)

<b>Síntomas</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>No sé</b>
Mareos	( )	( )	( )
Desmayo	( )	( )	( )
Trastornos del sueño	( )	( )	( )
Cansancio fácil	( )	( )	( )
Falta de aire	( )	( )	( )
Orinar con más frecuencia	( )	( )	( )
Diarrea	( )	( )	( )
Dolor al orinar.	( )	( )	( )
Latidos del corazón	( )	( )	( )
Pies y piernas hinchadas	( )	( )	( )
Fiebre	( )	( )	( )
Dolor de pecho	( )	( )	( )
Cambios de la piel	( )	( )	( )

12. ¿Pueden los pacientes con síndrome de Marfan practicar los siguientes deportes?

<b>Deportes</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>No sé</b>
Montar a caballo	( )	( )	( )
Artes marciales	( )	( )	( )
Ciclismo de ocio	( )	( )	( )
Boxeo	( )	( )	( )
Levantamiento de pesas	( )	( )	( )
Pesca	( )	( )	( )
Hockey sobre patines	( )	( )	( )
Yoga	( )	( )	( )
Fútbol	( )	( )	( )
Danza de salón (rumba)	( )	( )	( )
El golf	( )	( )	( )
Sprint (correr rápido)	( )	( )	( )
Caminata	( )	( )	( )
Montañismo	( )	( )	( )
Rugby	( )	( )	( )
Natación no competitiva	( )	( )	( )

13. Lea cada afirmación cuidadosamente y verifique si considera que es verdadera (V) o Falsa (F). Si no está seguro, puede responder "No sé".

	V	F	No sé
Un paciente con síndrome de Marfan puede transmitir la enfermedad a sus hijos.	( )	( )	( )
La dilatación de la arteria aórtica es la dilatación cardíaca más común en el síndrome de Marfan	( )	( )	( )
Un paciente con síndrome de Marfan tiene un menor riesgo de caries y enfermedad de las encías.	( )	( )	( )
Un paciente con síndrome de Marfan debe elegir ocupaciones que requieran un gran esfuerzo físico.	( )	( )	( )
No hay medicamentos para evitar que la enfermedad aórtica empeore.	( )	( )	( )
Un paciente con síndrome de Marfan no tiene que seguir una dieta específica.	( )	( )	( )
Es posible detectar el síndrome de Marfan en el feto durante el embarazo.	( )	( )	( )

La disección aórtica (rotura) es la complicación más grave del síndrome de Marfan.	( )	( )	( )
Un paciente con síndrome de Marfan debe prestar especial atención al sangrado de las encías.	( )	( )	( )
Fumar es más dañino para un paciente con síndrome de Marfan porque ya tiene riesgo de enfermedad pulmonar.	( )	( )	( )
Un paciente con síndrome de Marfan debe tomar antibióticos antes de cualquier tratamiento dental.	( )	( )	( )
Un paciente con síndrome de Marfan puede participar en actividades sexuales para las cuales se siente capaz.	( )	( )	( )
Un paciente con síndrome de Marfan debe ver a un dentista al menos una vez al año.	( )	( )	( )
La actividad física de un paciente con síndrome de Marfan debe ser regular y no muy intensa.	( )	( )	( )
Un paciente con síndrome de Marfan puede necesitar corrección dental porque las mandíbulas son estrechas y el paladar está arqueado	( )	( )	( )
La hipertensión no es un factor de riesgo para la dilatación aórtica.	( )	( )	( )
Un paciente con síndrome de Marfan siempre tiene un padre con la enfermedad.	( )	( )	( )

La cirugía cardíaca está indicada si la dilatación aórtica aumenta rápidamente.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Una paciente con síndrome de Marfan tiene un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un paciente con síndrome de Marfan solo debe cepillarse los dientes una vez al día.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Una paciente con síndrome de Marfan no debe usar anticonceptivos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un paciente con síndrome de Marfan debe dejar de tomar su medicamento si experimenta efectos secundarios.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un paciente con síndrome de Marfan y enfermedad cardíaca tiene un mayor riesgo de endocarditis.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es posible evitar que nazca afectado un niño cuando un padre tiene el síndrome de Marfan.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un paciente con síndrome de Marfan debe consultar a su médico sobre los deportes que puede practicar, ya que algunos pueden agravar la enfermedad.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## **CALIDAD DE VIDA**

14. Marque la casilla que mejor describe su salud hoy.

### **MOVILIDAD**

No tengo problemas para caminar

- Tengo problemas leves al caminar
- Tengo problemas moderados para caminar
- Tengo serios problemas para caminar
- No puedo caminar

#### CUIDADO PERSONAL

- No tengo problemas para lavarme o vestirme
- Tengo problemas leves para lavarme o vestirme
- Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme
- Tengo serios problemas para lavarme o vestirme
- No puedo lavarme o vestirme

ACTIVIDADES DE VIVIENDA (por ejemplo: trabajo, estudio, actividades en el hogar, en familia o actividades de ocio)

- No tengo problemas para realizar mis actividades habituales
- Tengo problemas leves para realizar mis actividades habituales
- Tengo problemas moderados para realizar mis actividades habituales
- Tengo serios problemas para realizar mis actividades habituales
- No puedo realizar mis actividades habituales

#### DOLOR / MALESTAR

- No tengo dolor ni molestias
- Tengo dolores o molestias leves

- ( ) Tengo dolor o molestia moderados
- ( ) Tengo dolor o molestias graves
- ( ) Tengo dolor o incomodidad extrema

#### **ANSIEDAD / DEPRESIÓN**

- ( ) No estoy ansioso o deprimido
- ( ) Estoy un poco ansioso o deprimido
- ( ) Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- ( ) Estoy muy ansioso o deprimido
- ( ) Estoy extremadamente ansioso o deprimido

15. Nos gustaría saber qué tan buena o mala es su salud HOY.

En una escala numerada de 0 a 100.

\* 0 significa la peor salud que puedas imaginar

\* 100 significa la mejor salud que puedas imaginar.

Dentro de la caja, de 0 a 100 escriba el número que representa su salud HOY.

#### **DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS.**

16. Género:

Femenino

Masculino

17. Edad: ..... años

18. ¿Qué grado de educación tienes?

Solo sabe leer y escribir

Educación básica (primaria cinco grados y secundaria cuatro grados)

Escuela secundaria (dos grados y termina con una licenciatura).

Educación superior.

Postgrado

19. ¿Cuál es su situación familiar? (Seleccione solo uno de los siguientes)

Casado

Soltero

Separado

Viuda

Divorciado

20. ¿Cuál es su situación profesional? (Seleccione solo una de las siguientes opciones)

Activo. ¿Qué profesión? .....

Reformado

- Desempleados
- Estudiante
- Otro. Cuál .....

21. Lugar de residencia:

- Área urbana
- Zona rural

22. ¿Necesita más información sobre el síndrome de Marfan?

- Sí. ¿Sobre cuáles temas? .....
- No

### **GRACIAS POR COMPLETAR ESTE CUESTIONARIO**

#### **INFORMACIÓN A LOS PARTICIPANTES**

Como parte de un proyecto de investigación integrado en el Curso de Medicina, de la Universidad Simón Bolívar, se pretende evaluar el nivel de conocimiento de los pacientes con Síndrome de Marfan sobre su enfermedad.

Los resultados de este estudio proporcionarán información sobre las necesidades de información de los pacientes con síndrome de Marfan y mejorarán la calidad de la información proporcionada por los profesionales de la salud.

Por lo tanto, solicitamos su cooperación para completar el siguiente cuestionario, agradeciéndole de antemano su disponibilidad.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria, anónima y confidencial y no tendrá ningún riesgo asociado y puede negarse o renunciar a colaborar en cualquier momento. Su colaboración es crítica para esta investigación.

En caso de duda y para proporcionar cualquier aclaración, por favor, entre en contacto con: Dr. Cristiano Trindade (Cel.3022691581)

Correo electrónico: cristiano.trindade@unisimonbolivar.edu.co

### CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

Después de haber sido informado sobre el tema de la investigación, sus objetivos y procedimientos, la garantía de confidencialidad y el carácter voluntario de mi participación, declaro que estoy de acuerdo en participar en el estudio anterior.

Participante:

---

—

NOMBRE:

CC:

Investigador:

Cristiano Trindade \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_