



HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO EN GENÉTICA CLÍNICA

Natalia García Restrepo, MD
Especialista en Genética Médica
Especialista en Bioética

ENFOQUE GENERAL

Criterios
Clínicos

Paraclínicos

Bases de Datos en
Genética

www.omim.org
www.genereviews.org

ETIOLOGÍA
CROMOSOMICA
(Número, Estructura)

-Cariotipo Convencional
-Hibridación *in situ* con
Fluorescencia (FISH)

ETIOLOGÍA
MONOGÉNICA NO
METABÓLICA

Pruebas Moleculares
específicas: detección de
mutaciones puntuales

ETIOLOGÍA
MONOGÉNICA
METABÓLICA

Pruebas Colorimétricas
Cromatografía
Cromatografía de Gases
Ensayos Enzimáticos

ETIOLOGÍA
DESCONOCIDA

Hibridación Genómica
Comparativa con
Microarreglos (CGH)

ectopia lentis Search

Advanced Search Search History Display Options

#154700 ICD+

MARFAN SYNDROME; MFS

Alternative titles; symbols

MARFAN SYNDROME, TYPE I; MFS1

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
15q21.1	Marfan syndrome	154700	3	FBN1	134797

Clinical Synopsis

TEXT

A number sign (#) is used with this entry because all cases of the Marfan syndrome appear to be due to heterozygous mutation in the fibrillin-1 gene (FBN1; 134797) on chromosome 15q21.1.

Description

A heritable disorder of fibrous connective tissue, Marfan syndrome shows striking pleiotropism and clinical variability. The cardinal features occur in 3 systems--skeletal, ocular, and cardiovascular (McKusick, 1972; Pyeritz and McKusick, 1979; Pyeritz, 1993). It shares overlapping features with congenital contractural arachnodactyly (121050), which is caused by mutation in the FBN2 gene (612570).

Gray and Davies (1996) gave a general review. They published Kaplan-Meier survival curves for a cohort of British Marfan syndrome patients demonstrating greater survivorship in females than in males; a similar result had been reported by Murdoch et al. (1972) and by Silverman et al.

Table of Contents for #154700

- Title
- Phenotype-Gene Relationships
- Text
 - Description
 - Clinical Features
 - Biochemical Features
 - Inheritance
 - Mapping
 - Molecular Genetics
 - Genotype/Phenotype Correlations
 - Pathogenesis
 - Diagnosis
 - Clinical Management
 - Animal Model
 - History
 - Clinical Synopsis
 - See Also
 - References
 - Contributors
 - Creation Date
 - Edit History

External Links for Entry:

- Protein
- Clinical Resources
- Animal Models
- Cell Lines
- Cellular Pathways

Centers for Mendelian Genomics

Search: OMIM | [Advanced Search](#) | [Search History](#) | [Display Options](#) ▼

#154700 ICD+

MARFAN SYNDROME; MFS

CATEGORY	SUBCATEGORY	FEATURES
Inheritance	-	Autosomal dominant
Growth	Height	Mean length at birth 53 +/- 4.4 cm for males Mean length at birth 52.5 +/- 3.5 cm for females Mean adult height 191.3 +/- 9 cm for males Mean adult height 175.4 +/- 8.2 cm for females Disproportionate tall stature, upper to lower segment ratio less than 0.85 Arm span to height > 1.05
	Other	Puberty-associated peak in growth velocity is 2.4 years earlier for males and 2.2 years earlier for females
Head and Neck	Head	Dolichocephaly [EoM image]
	Face	Long, narrow face Malar hypoplasia [EoM image] Micrognathia [EoM image] Retrognathia [EoM image]
	Eyes	Enophthalmos Ectopia lentis Myopia Increased axial globe length Corneal flatness

▼ Table of Contents for #154700

[Title](#)
[Contributors](#)
[Creation Date](#)
[Edit History](#)

External Links for Entry:

[Clinical Resources](#)

[Centers for Mendelian Genomics](#)

Bookshelf

Books ▾

[Browse Titles](#) [Limits](#) [Advanced](#)

Search

[Help](#)

GeneReviews® [Internet].

[▶ Show details](#)[GeneReviews by Title](#) ▾

Search GeneReviews

[GeneReviews Advanced Search](#) [Help](#)

< Prev

Next >

PubReader format:
click here to try

Marfan Syndrome

Harry C Dietz, MD

Victor A McKusick Professor, Pediatrics, Medicine, and Molecular Biology & Genetics

Institute of Genetic Medicine

Director, Smilow Center for Marfan Syndrome Research

Investigator, Howard Hughes Medical Institute

Johns Hopkins University School of Medicine

Baltimore, Maryland

hdietz@jhmi.edu

Initial Posting: April 18, 2001; Last Update: June 12, 2014.

Summary

Go to: ▾

Disease characteristics. Marfan syndrome is a systemic disorder of connective tissue with a high degree of clinical variability. Cardinal manifestations involve the ocular, skeletal, and cardiovascular systems. *FBNI* pathogenic variants associate with a broad phenotypic continuum, ranging from [isolated](#) features of Marfan syndrome to neonatal presentation of severe and rapidly progressive disease in multiple organ systems. Myopia is the most common ocular feature; displacement of the lens from the center of the pupil, seen in approximately 60% of [affected](#) individuals, is a hallmark feature. People with Marfan syndrome are at increased risk for retinal detachment, glaucoma, and early cataract formation. The skeletal system involvement is characterized by bone overgrowth and joint laxity. The extremities are disproportionately long for the size of the trunk (dolichostenomelia). Overgrowth of the ribs can push the sternum in (pectus excavatum) or out (pectus carinatum). Scoliosis is common and can be mild or severe and progressive. The major sources of morbidity and early mortality in the Marfan syndrome relate to the cardiovascular system. Cardiovascular manifestations include dilatation of the aorta at the level of the sinuses of Valsalva, a predisposition for aortic tear and rupture, mitral valve prolapse with or without regurgitation, tricuspid

Views

[PubReader](#)[Print View](#)[Cite this Page](#)[Disable Glossary Links](#)

In this GeneReview

[Summary](#)[Diagnosis](#)[Clinical Description](#)[Differential Diagnosis](#)[Management](#)[Genetic Counseling](#)[Resources](#)[Molecular Genetics](#)[References](#)[Chapter Notes](#)

GeneReviews Links

[GeneReviews Advanced Search](#)[Illustrated Glossary](#)[Author List](#)

Molecular Genetics

Go to:

Information in the Molecular Genetics and OMIM tables may differ from that elsewhere in the GeneReview: tables may contain more recent information. —ED.

Table A. **Marfan** Syndrome: Genes and Databases

Gene Symbol	Chromosomal Locus	Protein Name	Locus Specific	HGMD
FBNI	15q21.1	Fibrillin-1	FBNI @ LOVD	FBNI

Data are compiled from the following standard references: gene symbol from [HGNC](#); chromosomal locus, locus name, critical region, complementation group from [OMIM](#); protein name from [UniProt](#). For a description of databases (Locus Specific, HGMD) to which links are provided, click [here](#).

Table B. OMIM Entries for **Marfan** Syndrome ([View All in OMIM](#))

134797	FIBRILLIN 1; FBNI
154700	MARFAN SYNDROME; MFS

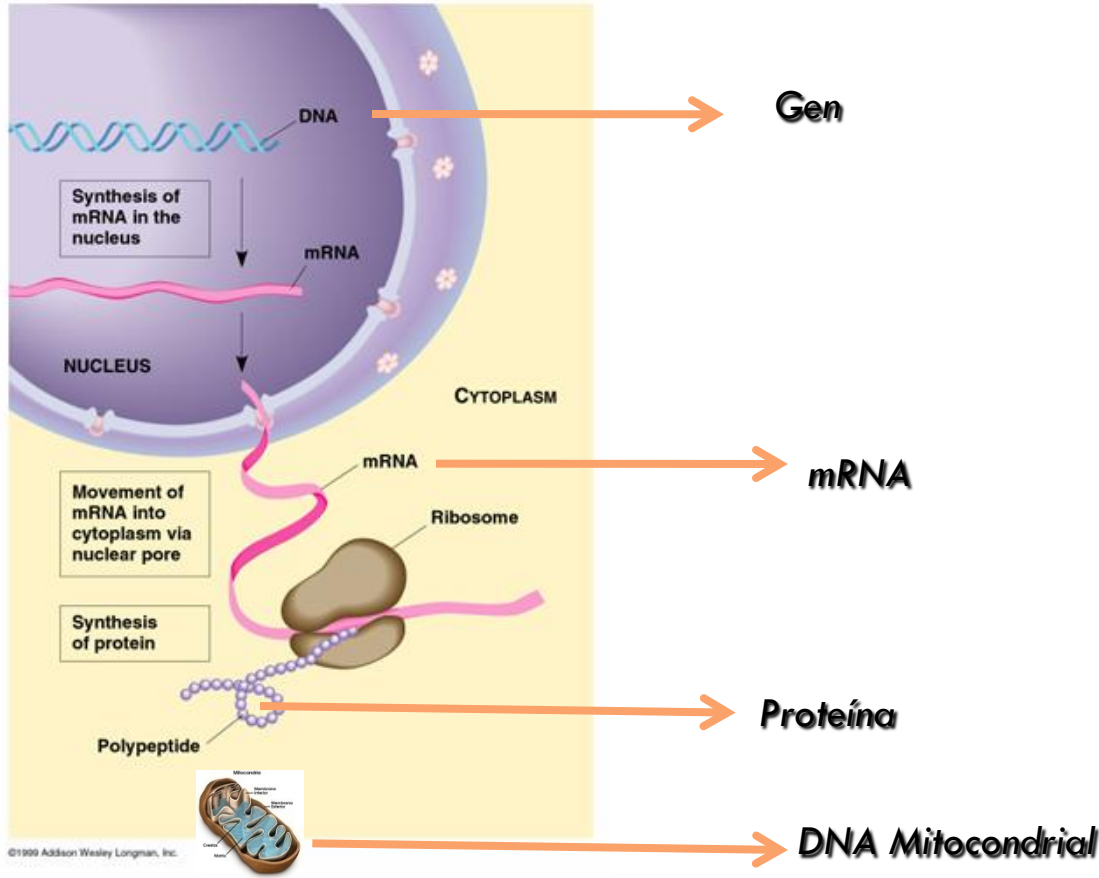
Gene structure. *FBNI* is large (>600 kb) and has 65 exons. The [promoter region](#) is large and poorly characterized. High evolutionary conservation of intronic sequence at the 5' end of the [gene](#) suggests the presence of intronic regulatory elements. Three exons at the extreme 5' end of the gene are alternatively utilized and do not appear to contribute to the coding sequence. For a detailed summary of gene and protein information, see [Table A](#), **Gene Symbol**.

Pathogenic allelic variants. More than 1,000 *FBNI* pathogenic variants that cause **Marfan** syndrome or related phenotypes have been described [[Vollbrandt et al 2004](#), [Faivre et al 2007](#)]. No common pathogenic variant exists in any population. (For more information, see [Table A](#).)

Normal gene product. Fibrillin-1 is an extracellular matrix protein that contributes to large structures called microfibrils. Microfibrils are found in both elastic and non-elastic tissues. They participate in the formation and homeostasis of the elastic matrix, in matrix-cell attachments, and possibly in the regulation of selected growth factors. Studies in animal models of **Marfan** syndrome have demonstrated that microfibrils regulate the matrix sequestration and activation of the growth factor TGF β . Excess TGF β signaling has been observed in the developing lung, the

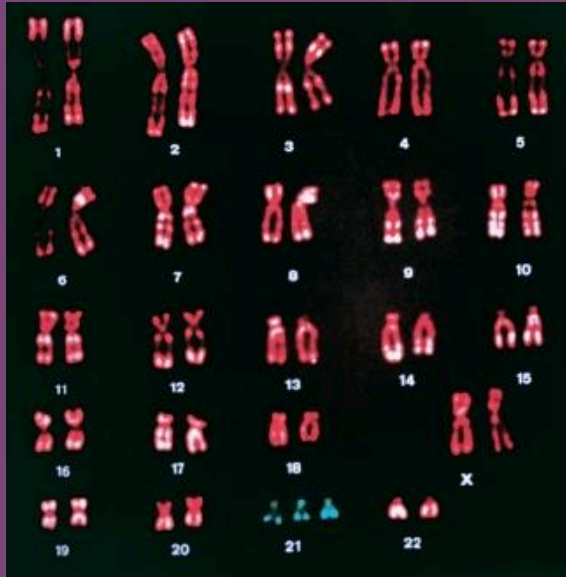
APROXIMACIÓN AL LABORATORIO

ALTERACIÓN POR ANALIZAR



TIPO DE MUESTRA

- Sangre Completa
- Leucocitos
- Suero o Plasma
- Biopsia
- Orina
- Líquido Cefalorraquídeo
- Esputo
- Heces
- Líquido Amniótico-Vellosidades
- Semen
- Líquido Sinovial



+

CITOGENÉTICA CLÍNICA



NOMENCLATURA NORMAL



46, XY (2n)



Célula masculina normal
Diploide
46 cromosomas incluyendo
un X y un Y

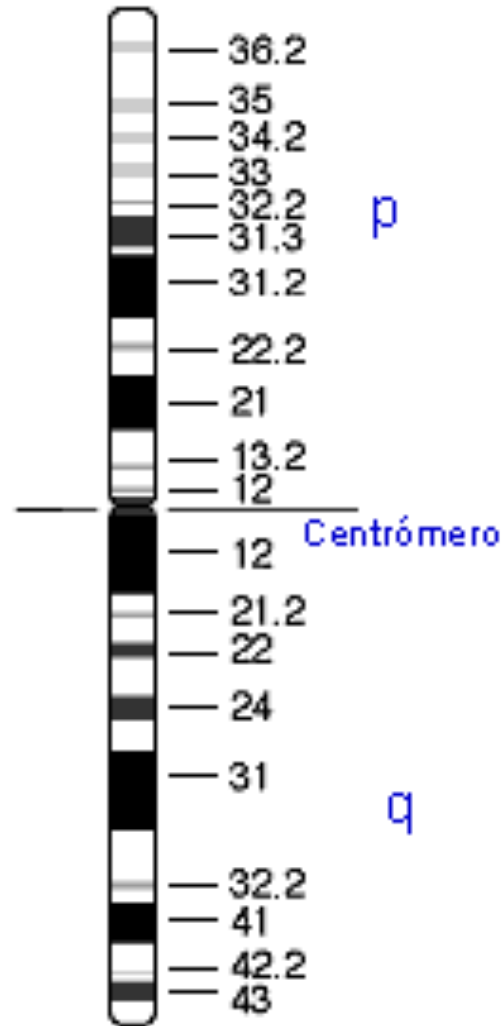
46, XX (2n)



Célula femenina normal
Diploide
46 cromosomas incluyendo
dos X



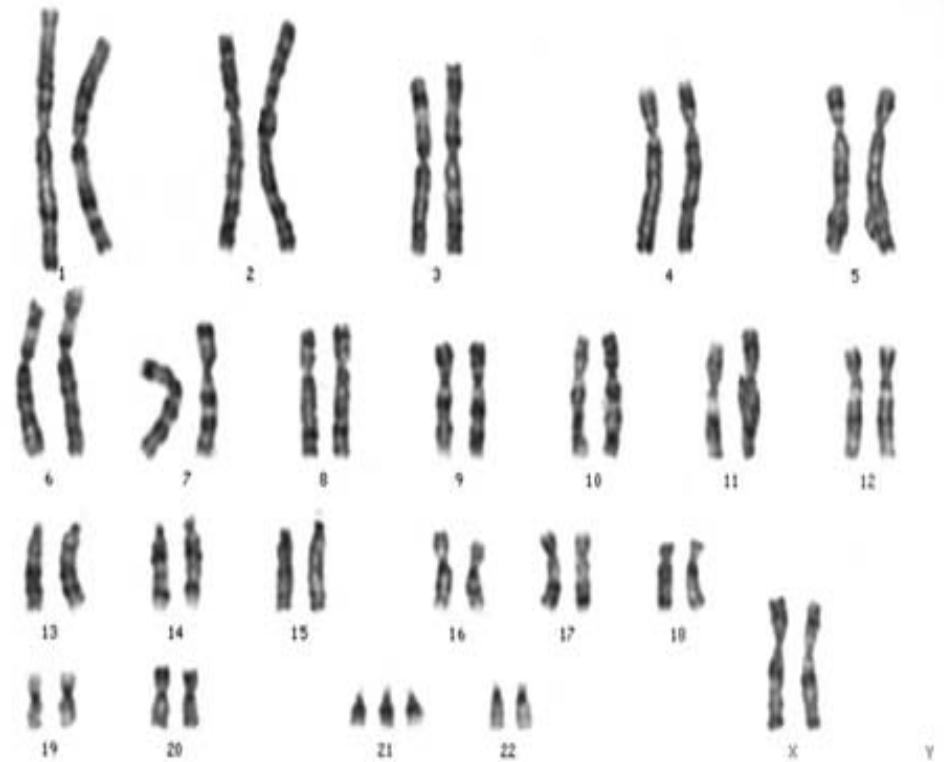
IDEOGRAMA





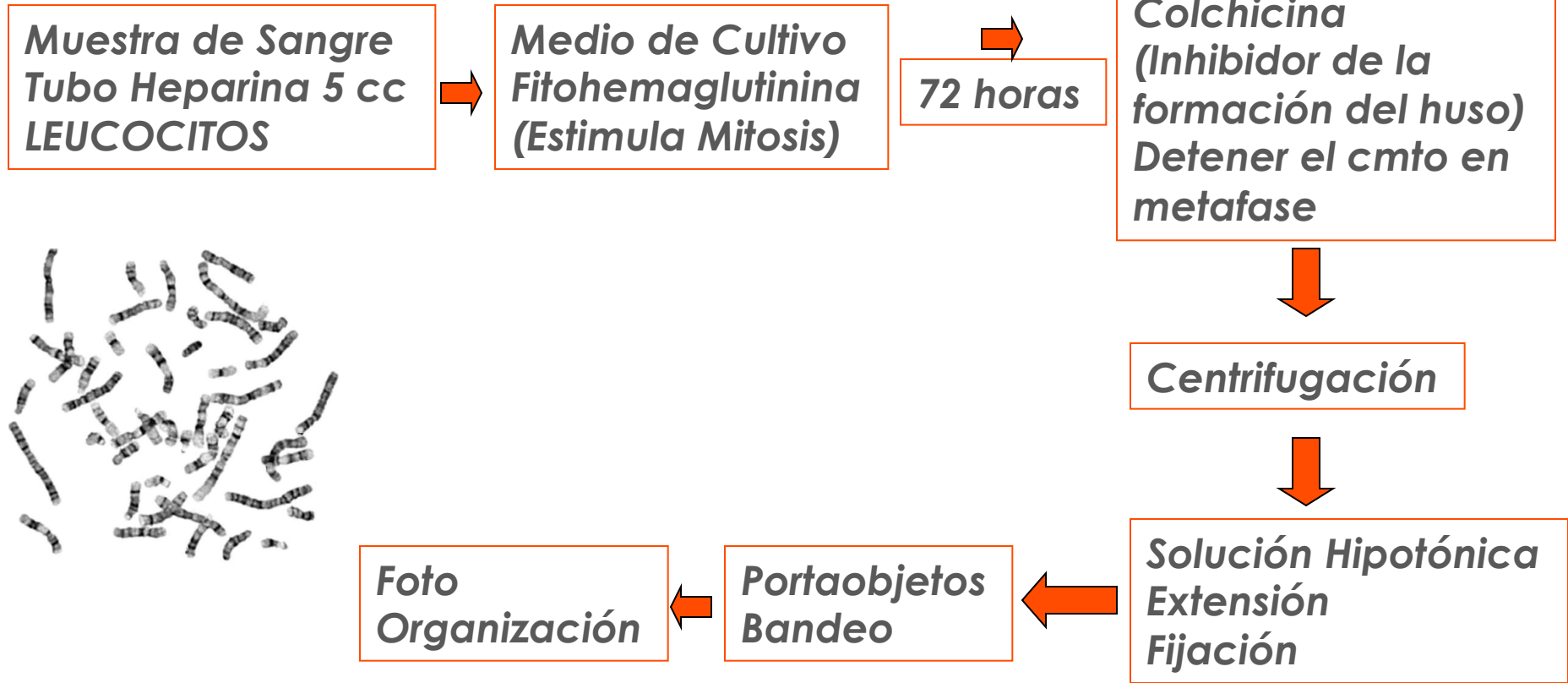
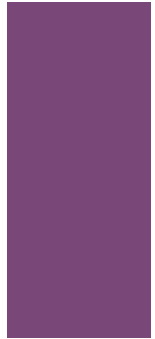
CARIOTIPO

- Constitución cromosómica o complemento cromosómico de un individuo.
- Se realiza sobre cromosomas en el estado de prometafase o metafase
- Anomalías numéricas y estructurales de los cromosomas.

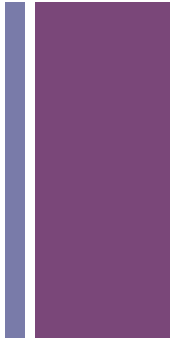




CARIOTIPO SANGRE PERIFÉRICA PREPARACIÓN



+ TOMA DE MUESTRA



□ Amniocentesis

- Semana 12 a 14
- Cariotipo
- 1 % de abortos en primer trimestre

□ Muestra de Velloosidades Coriónicas

- Semana 10 a 11
- Cariotipo
- 2 % de abortos
- 1% bandas amnióticas





CARIOTIPO AMNIOCITOS PREPARACIÓN



10-20 ml de
Líquido Amniótico

Precipitado Celular

Centrifugación

Medio de Cultivo SFB
Fito hemaglutinina
(Estimula Mitosis)

10-14 días

Colchicina
(Inhibidor de la
formación del huso)
Detener el cmto en
metafase

Foto
Organización

Portaobjetos
Bandeo

Solución Hipotónica
Extensión
Fijación





CARIOTIPO VELLOSIDADES CORIÓNICAS PREPARACIÓN



Jeringa de 20 mL que contenga 5 mL de medio nutritivo con heparina



Visualización Directa

Mitosis
Citotrofoblasto



72-96 horas



3 semanas
Cultivo

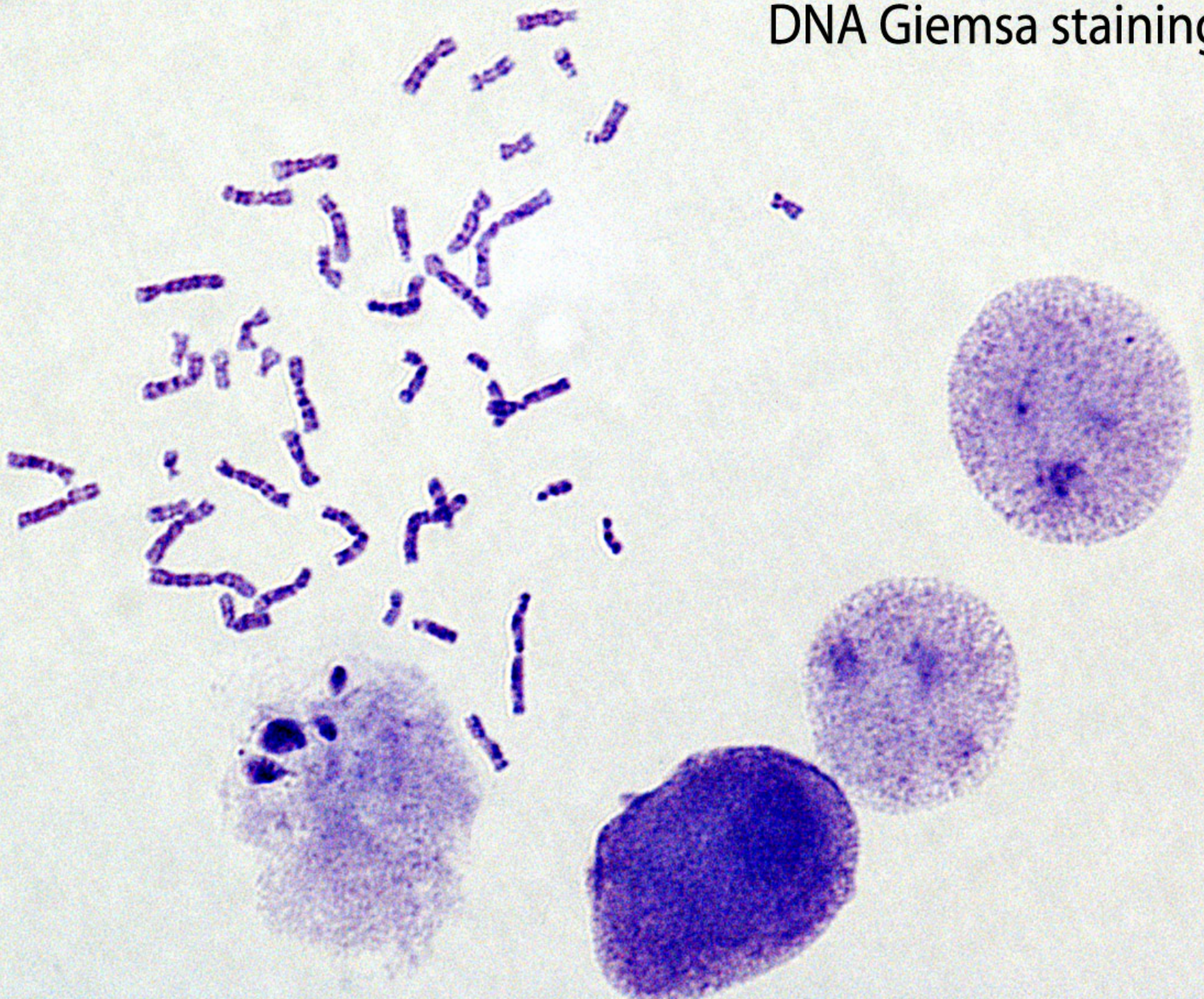
Portaobjetos
Bandeo



Foto
Organización



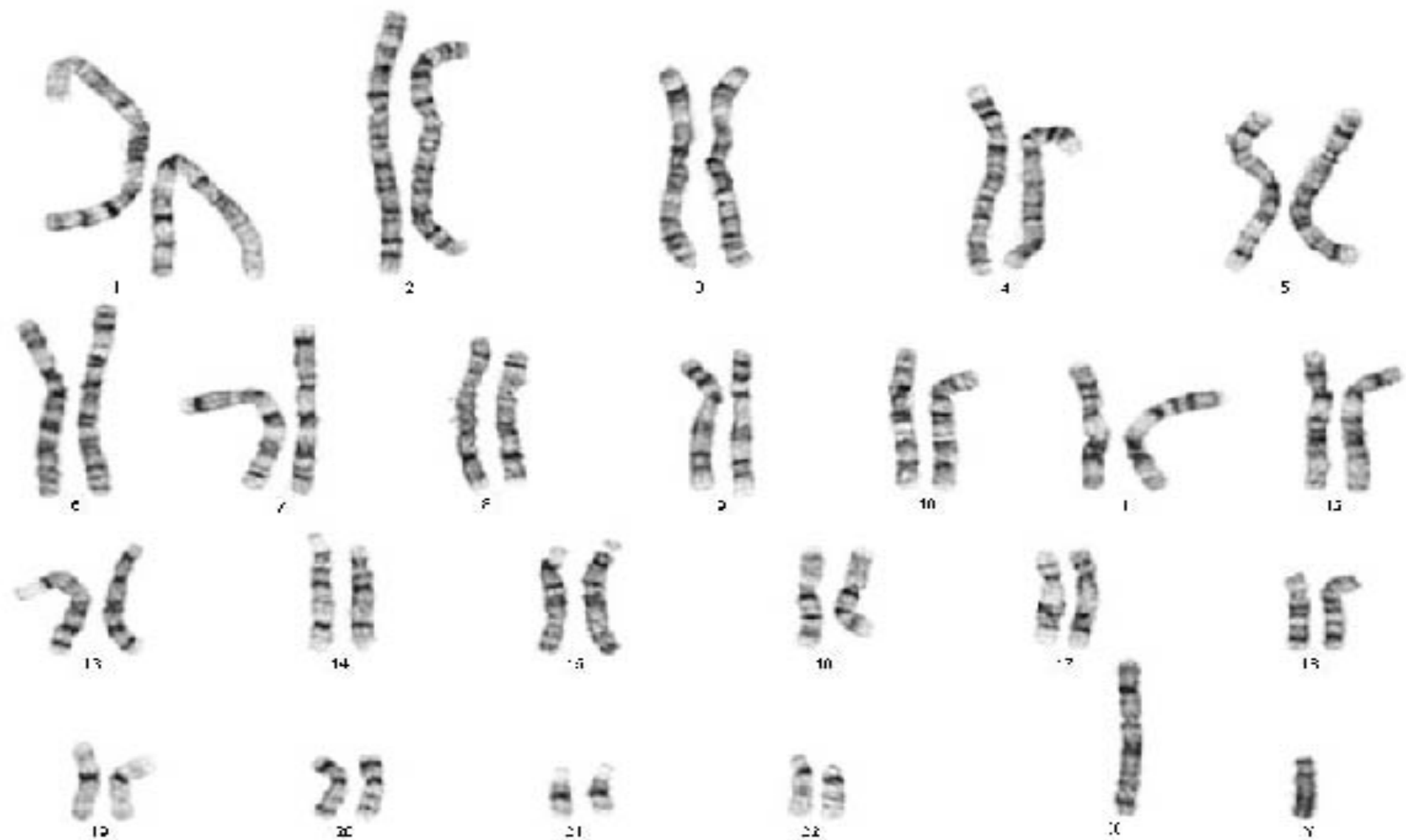
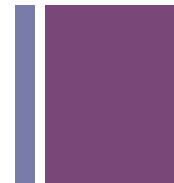
DNA Giemsa staining





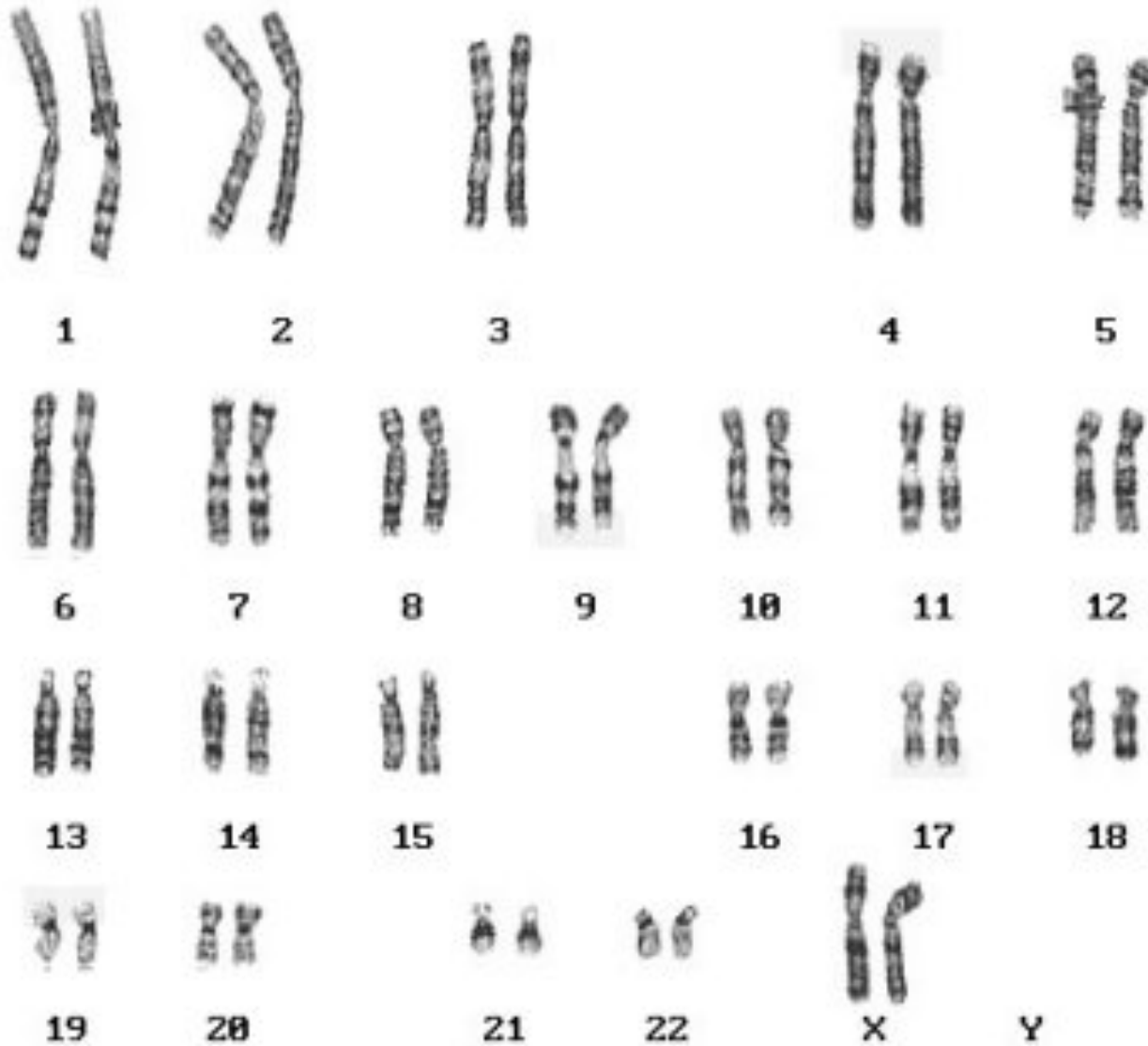
+

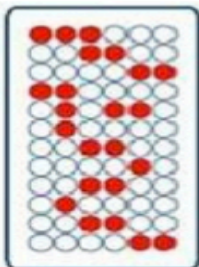
CARIOTIPO: 46, XY Masculino



+

CARIOTIPO: 46, XX Femenino





SERVICIOS MÉDICOS YUNIS TURBAY Y CÍA. S. en C. INSTITUTO DE GENÉTICA

Genética Clínica, Inmunogenética, Biología Molecular, Genética Forense

Médico Tratante: Doctor(a)
Dirección: Yamina Cumplido Romero
Laboratorio Clínico Especializado
Ciudad: Sincelejo, Sucre

Fecha: jueves, 02 de mayo de 2013

Caso: 179263

ESTUDIO CITOGENÉTICO

Nombre del Paciente: SANTIAGO ANDRÉS ATENCIA PINEDA **Identificación:** 1102816177
Edad: 5 años **Sexo:** Male
Tipo de Muestra: Sangre Periférica **Fecha de Recepción:** 17/04/2013
Diagnóstico: Sospecha de síndrome genético.
Técnica de Bando: Bandeamiento cromosómico G y Q. Protocolo Técnicas de bandeamiento cromosómico, Cit-05, V2.0, 15/01/2010
Procedimiento: Protocolo Cultivo de Sangre Periférica, Cit-06, V2.0, 15/01/2010.
Protocolo de Análisis: Protocolo Captura en Microscopio Motorizado BX61, Case Data Manager CDM, Applied Spectral Imaging Cit-22, V2.0, 15/01/2010, Sistema GENEASIS.
Instrucciones Especiales:

Información del Estudio:

Metafases Totales: 20

Metafases Contadas: 20

Cariotipos analizados: 10

Analista: María Cristina Simbaqueba Gutiérrez.

Cariotipo: 46,XY

Observaciones: Cariotipo normal por este tipo de resolución y bandeamiento.
El alcance de este estudio se liga tan sólo al resultado citogenético emitido.

Firmado Electrónicamente

Emilio J. Yunis, MD
Director Científico
RM 6885 / SSD# 17030764

Los resultados emitidos se relacionan únicamente con las muestras analizadas en el presente reporte

INSTITUTO DE GENETICA CAROLINA ISAZA

Av. 5 norte # 20N - 75 DIME, Clínica NeuroCardioVascular
Cali - Colombia Telef. (57-2) 660-01-60 Ext. 206-207



Nombre _____

Médico referente _____

Tipo de célula Sangre periférica

Estudio # _____ Fecha 08/11/11

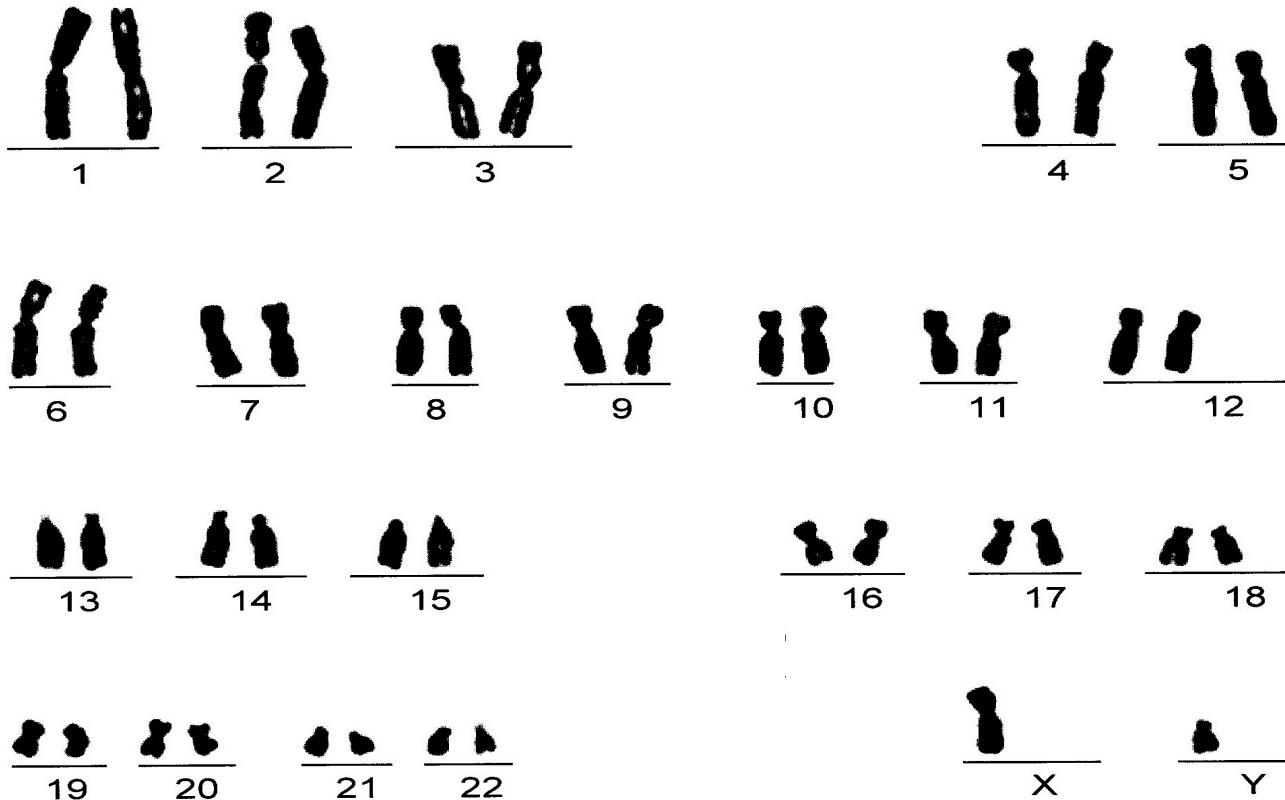
Placa 1 Metafase 2

Coordenadas 18.1/135.2

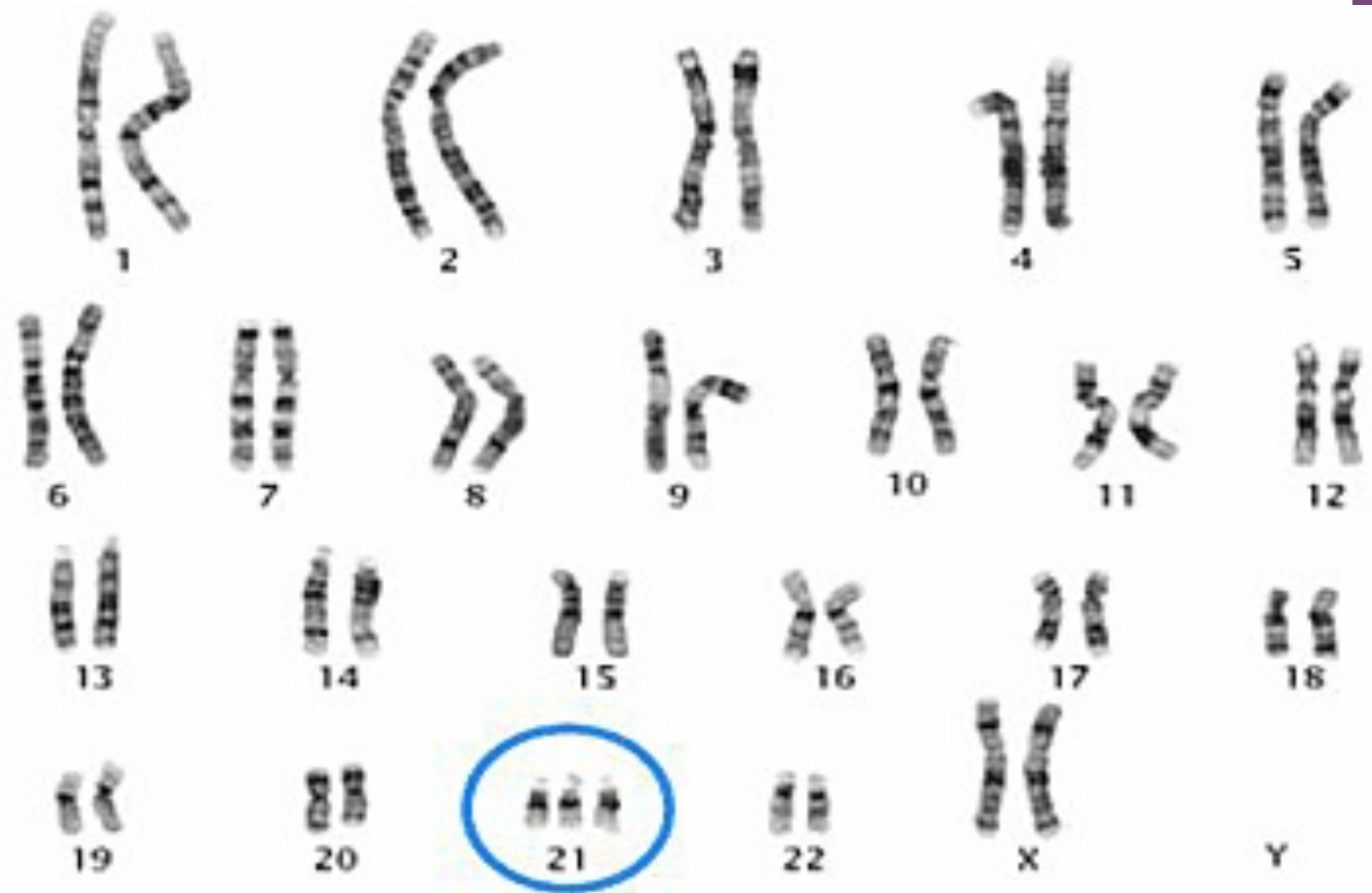
Hecho por CI Revisado GPN / DMP

Bandas GMP Número 446

CARIOTIPO 46,XY



+ 47, XX + 21





IDENTIFICACIÓN CROMOSOMICA: BANDEO CROMOSÓMICO



- **BANDEO DE ALTA RESOLUCIÓN (RT)**
 - En los primeros estadíos de la mitosis (profase-prometafase), se obtienen mas de 800 bandas.
 - Metrotexate (antagonista del ácido fólico)
 - Acido Fólico para inducción de la mitosis
 - Colchicina
 - Código CUPS 908407
 - INCLUIDO EN EL POS RESOLUCION 6408 DE 2016



CARIOTIPO: INDICACIONES



■ Prenatal:

- Edad Mayor de 35 años
- Marcador en Sangre Materna Alterado
- Sospecha ecográfica de cromosomopatía



CARIOTIPO: INDICACIONES



■ Neonatal

- Anomalías mayores aisladas
- Presencia de tres o más anomalías menores
- Recién Nacido con genitales ambiguos
- Óbito fetal sin causa aparente



CARIOTIPO: INDICACIONES



■ Infancia

- Discapacidad Intelectual
- Anomalías menores
- Anomalías mayores
- Talla Baja

■ Adolescencia

- Ginecomastia
- Falta de desarrollo puberal
- Amenorrea Primaria o Secundaria
- Discapacidad Intelectual
- Anomalías menores



CARIOTIPO: INDICACIONES

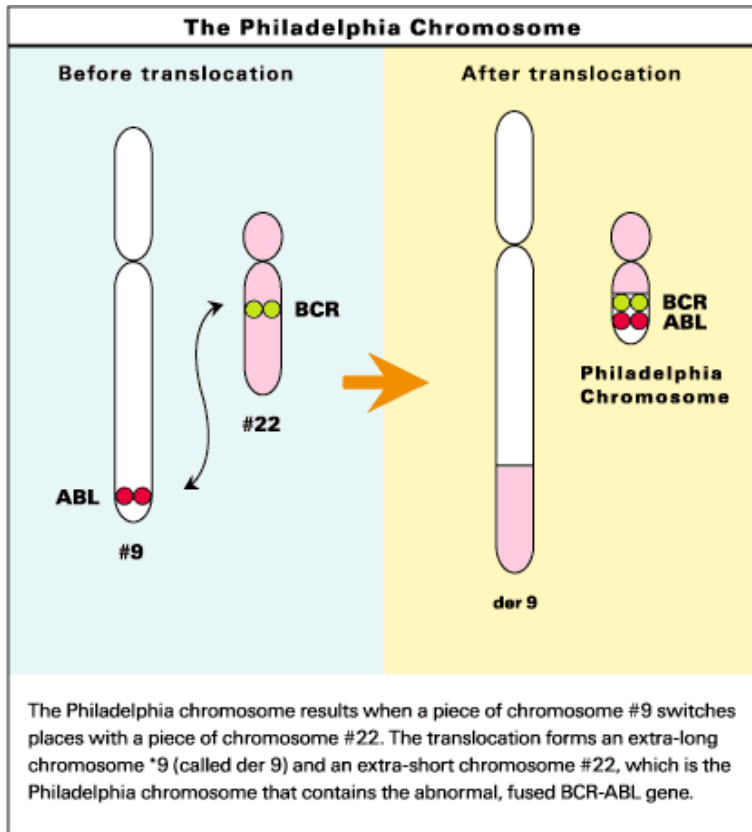


■ Adulto

- Padre del niño con anomalías cromosómicas estructurales
- Aborto Recurrente
- Infertilidad Inexplicable
- Anomalías Menores/Discapacidad Intelectual
- Asesoría Preconcepcional



CARIOTIPO: INDICACIONES



■ Otras Indicaciones

- Estudio de las Leucemias
 - Cromosoma Filadelfia
- Estudio Cáncer
- Estudio Restos Ovulares

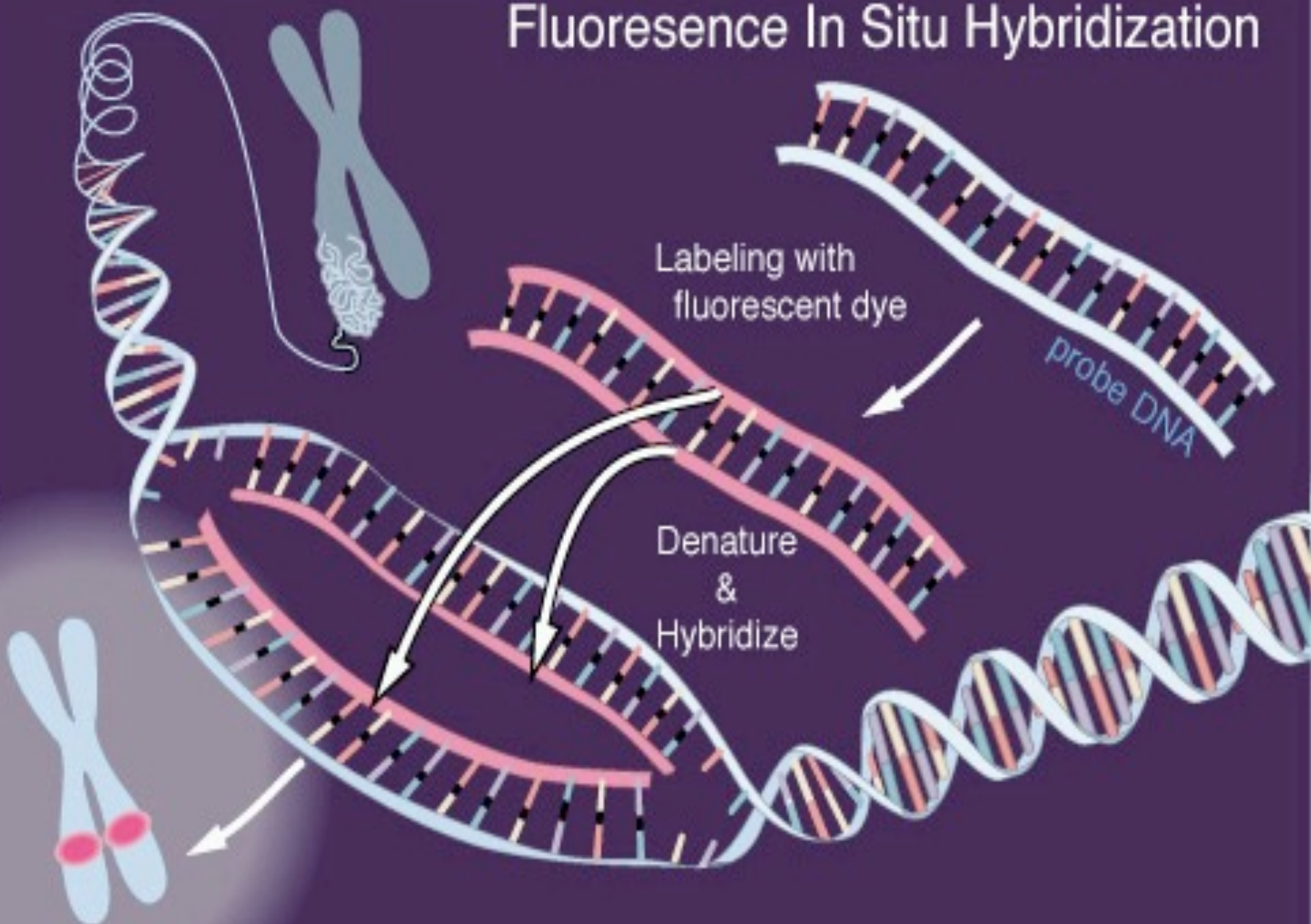


NUEVAS TÉCNICAS DE ANÁLISIS CROMOSÓMICO: CITOGENÉTICA MOLECULAR



- FISH (Fluorescent *In situ* Hybridization)
 - Detección de secuencias específicas de DNA mediante sondas marcadas con fluorescencia.
 - Es útil para la detección de microdeleciones y rearrreglos que no pueden ser visualizados mediante el cariotipo convencional.
 - Detección de anomalías numéricas de forma rápida
 - Se debe conocer lo que se está buscando

Fluorescence In Situ Hybridization





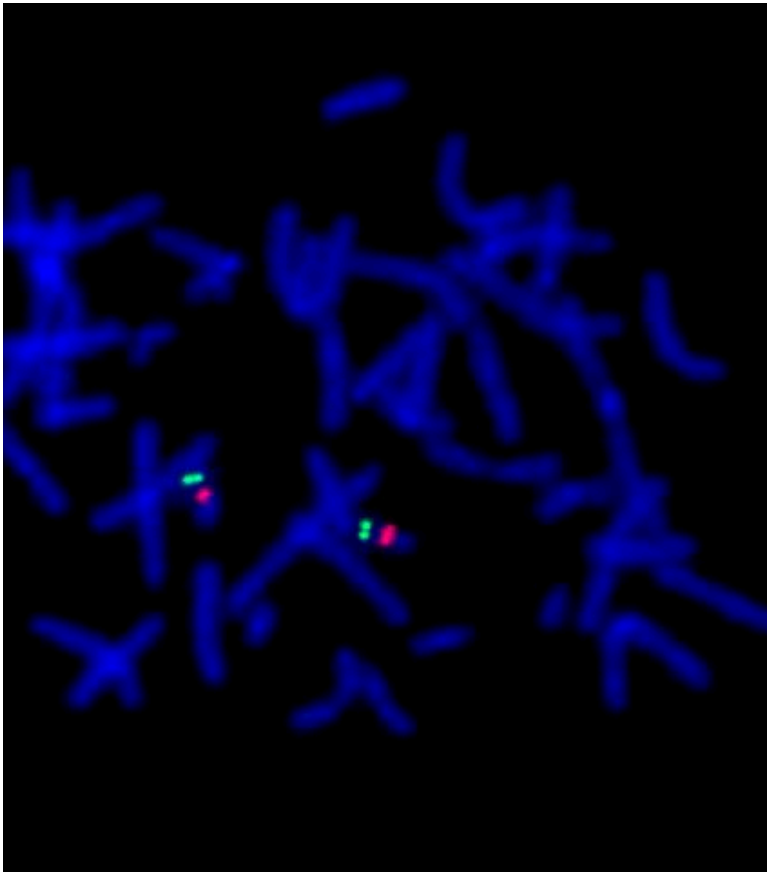
TIPOS DE SONDAS (PROBES)



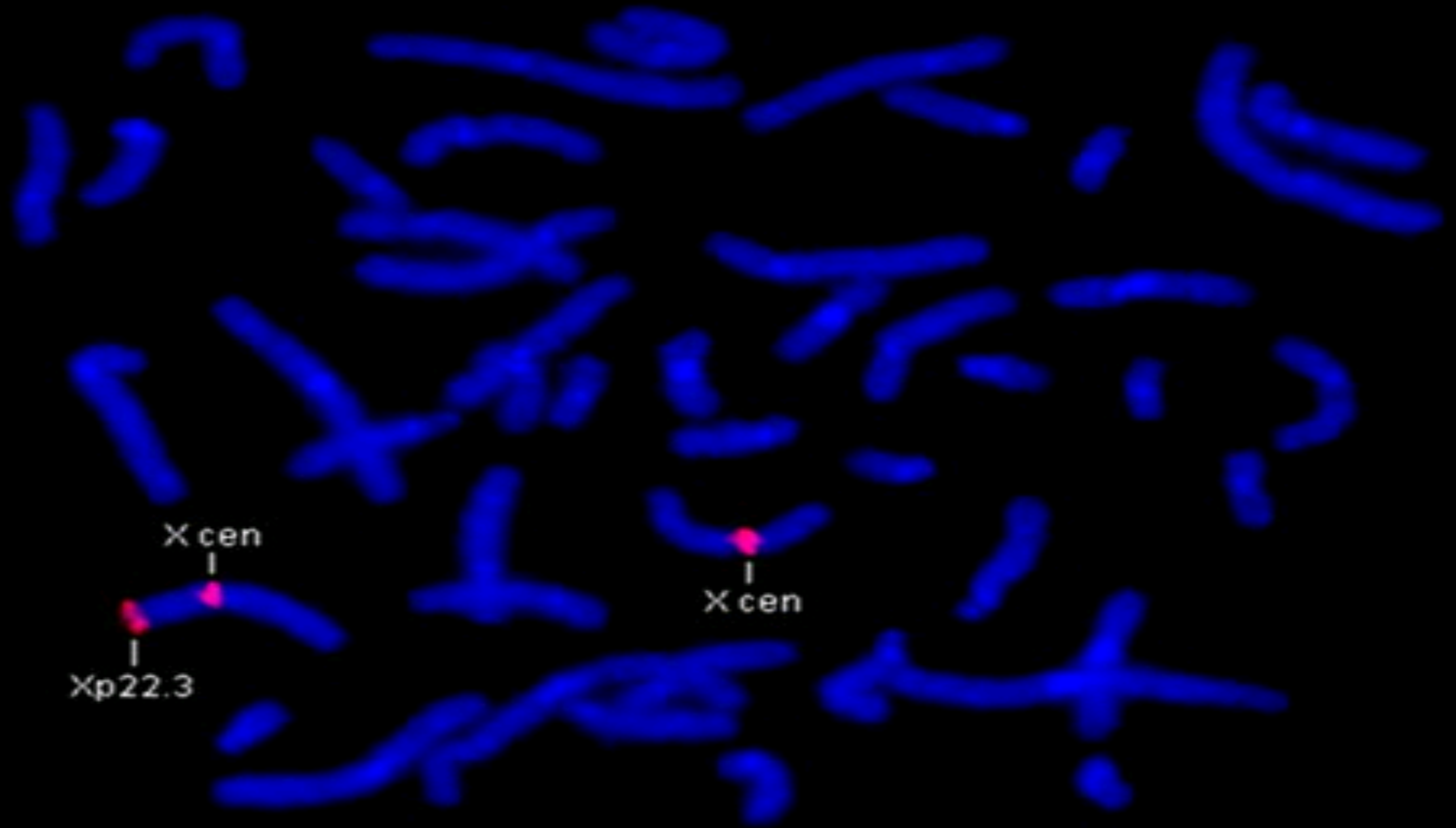
- Específicas del Locus
- Centroméricas
- Todo el Cromosoma



FISH

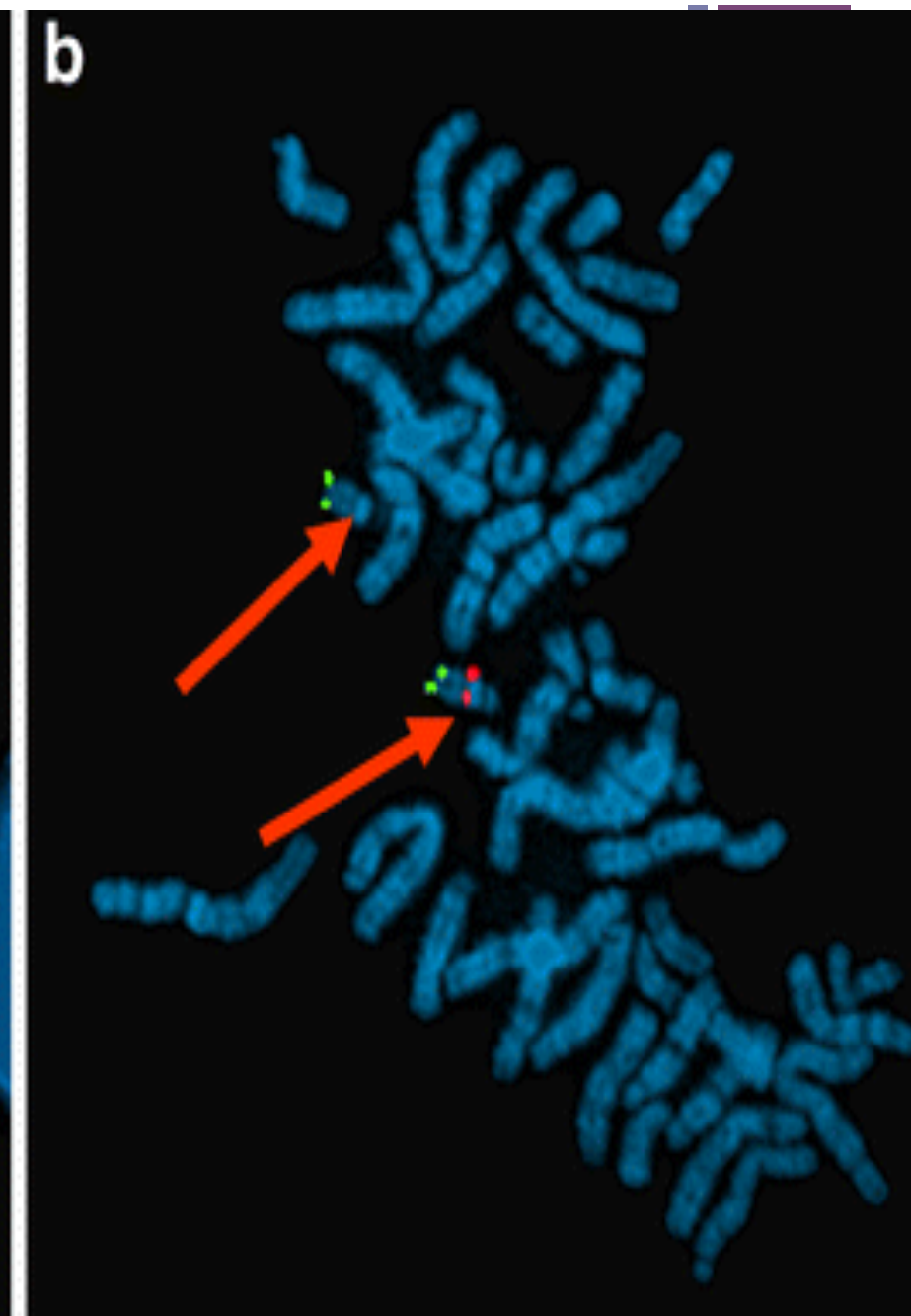
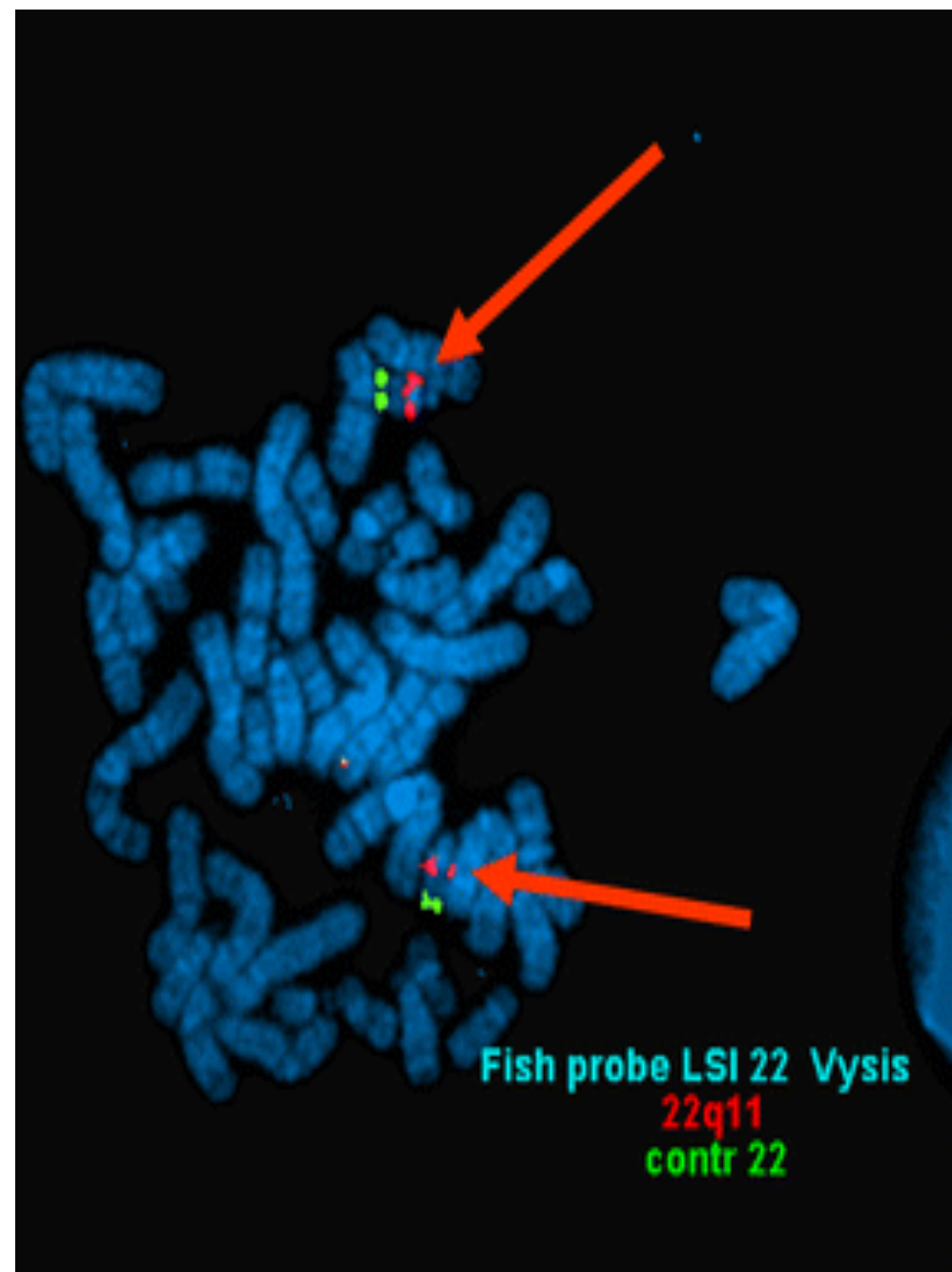


- Se utiliza una sonda que hibrida con el centrómero y otra para la secuencia objetivo previamente diseñada.



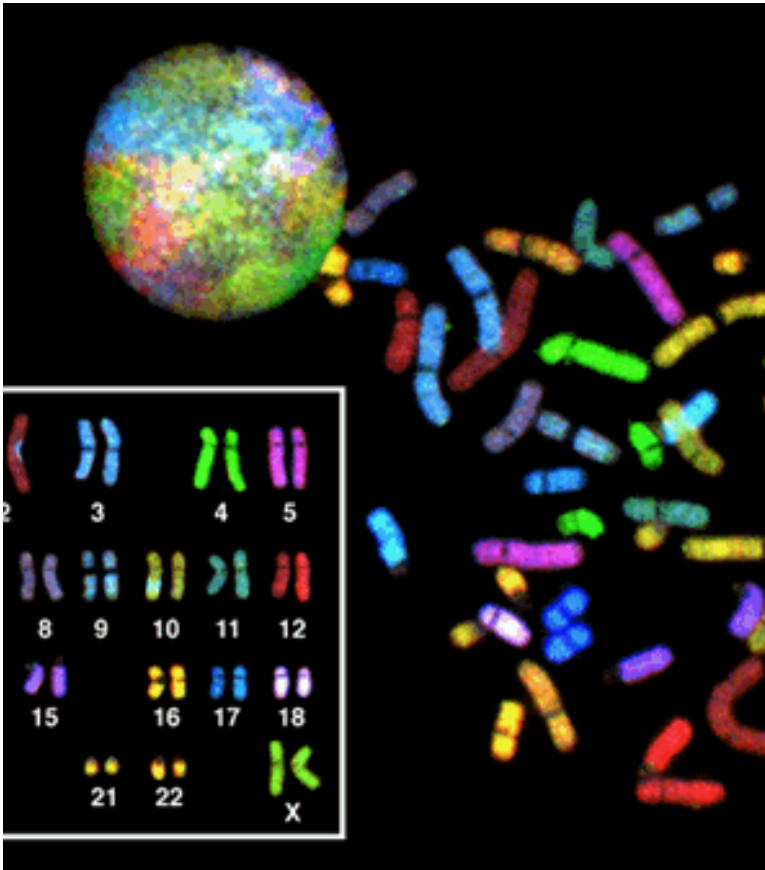
Xp22.3
Xcen

Xcen





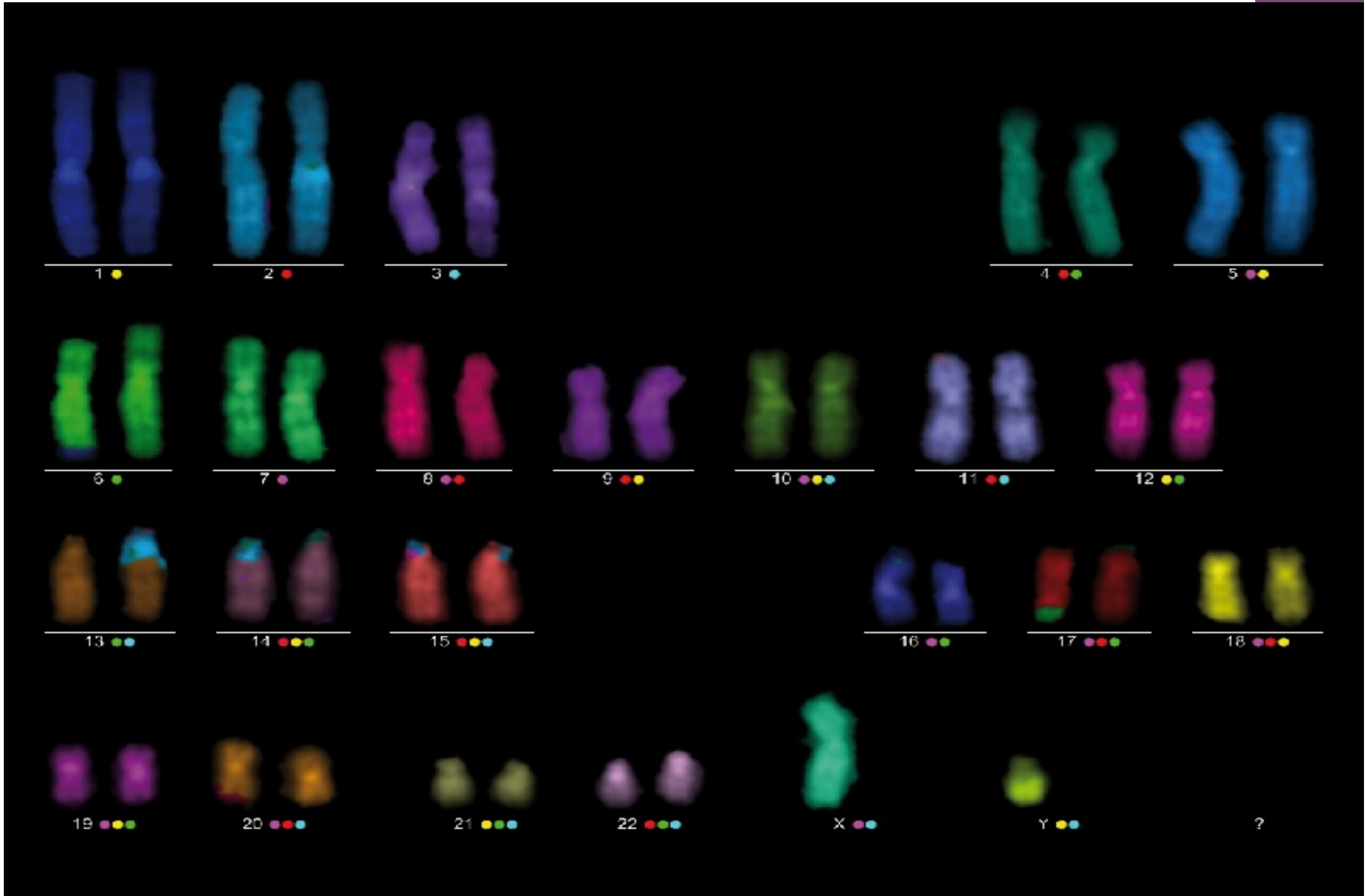
CARIOTIPO ESPECTRAL: PINTURA CROMOSÓMICA (SKY)



- Visualización de los cromosomas en un solo tiempo por medio de diferentes colores de fluorescencia.
- Leucemias
- Traslocaciones



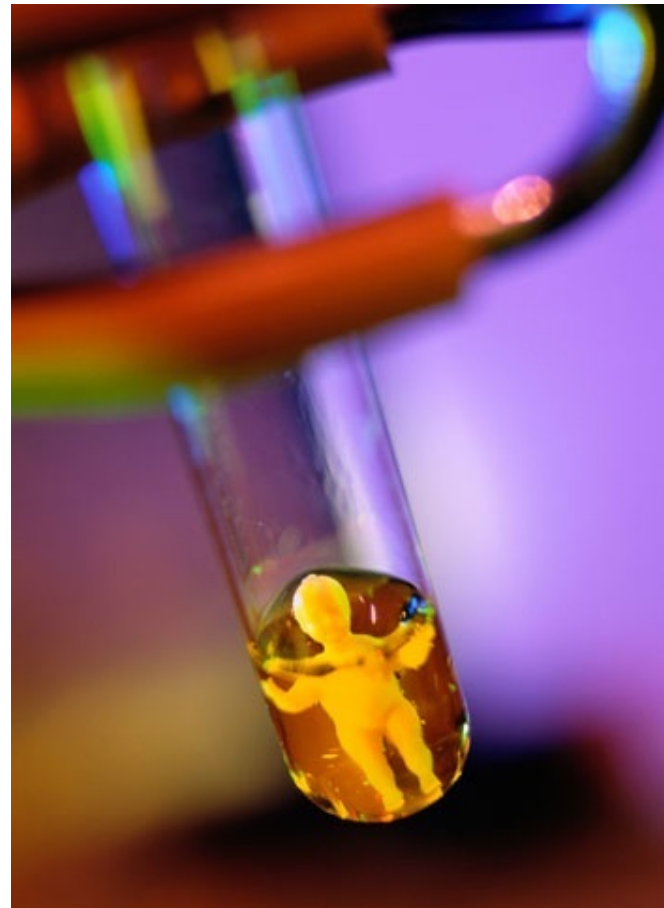
M-FISH (Multicolor)

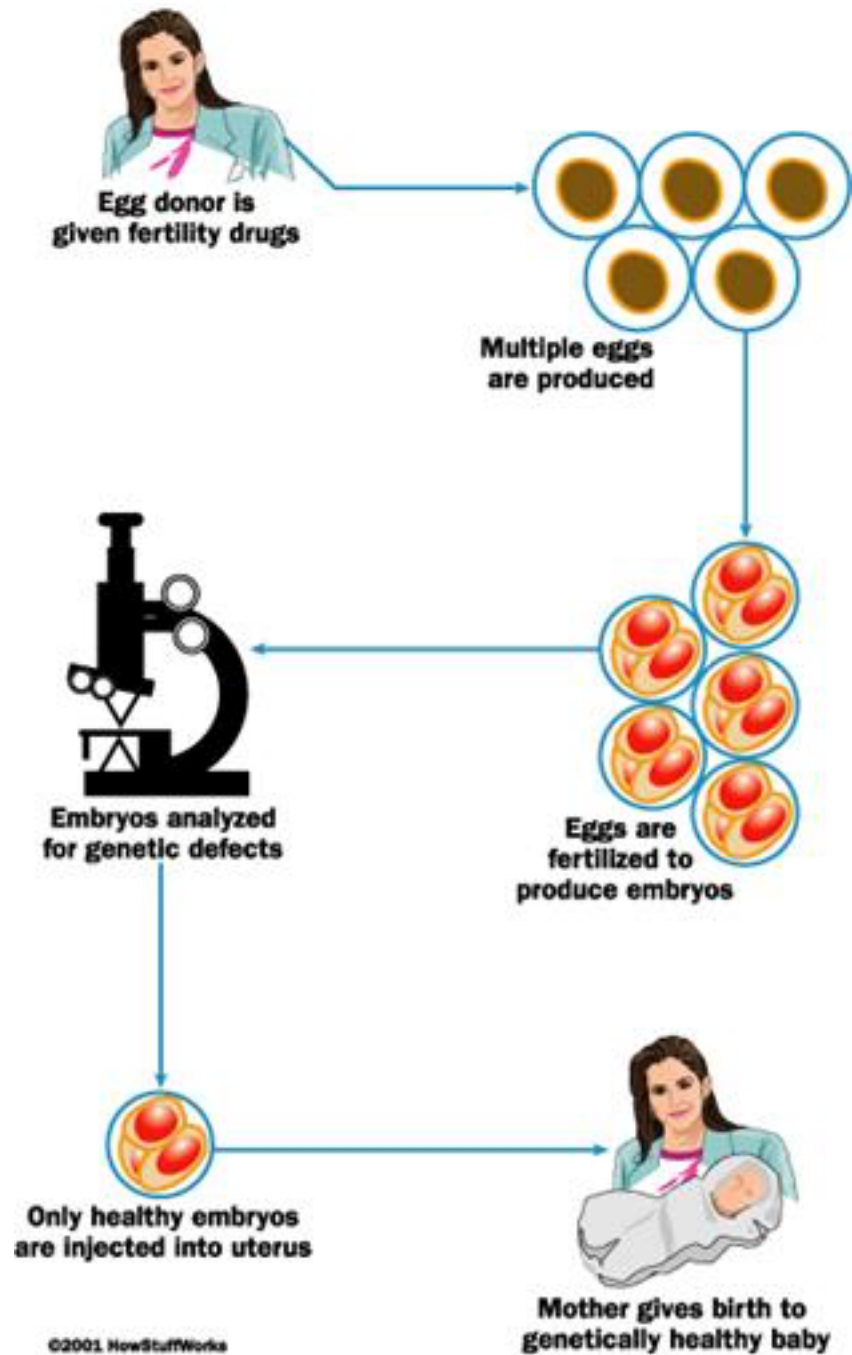




DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO (PGD)

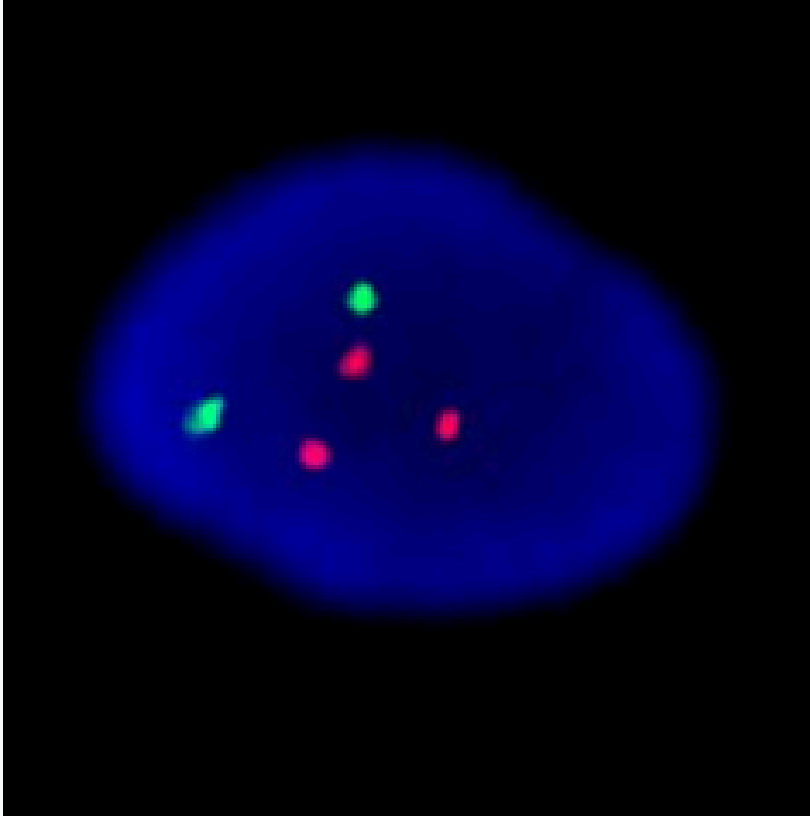
- Técnica utilizada junto con la fertilización *in vitro*, para detectar anomalías genéticas (cromosómicas, mutaciones puntuales) en los embriones y escoger el mas apto para ser implantado.





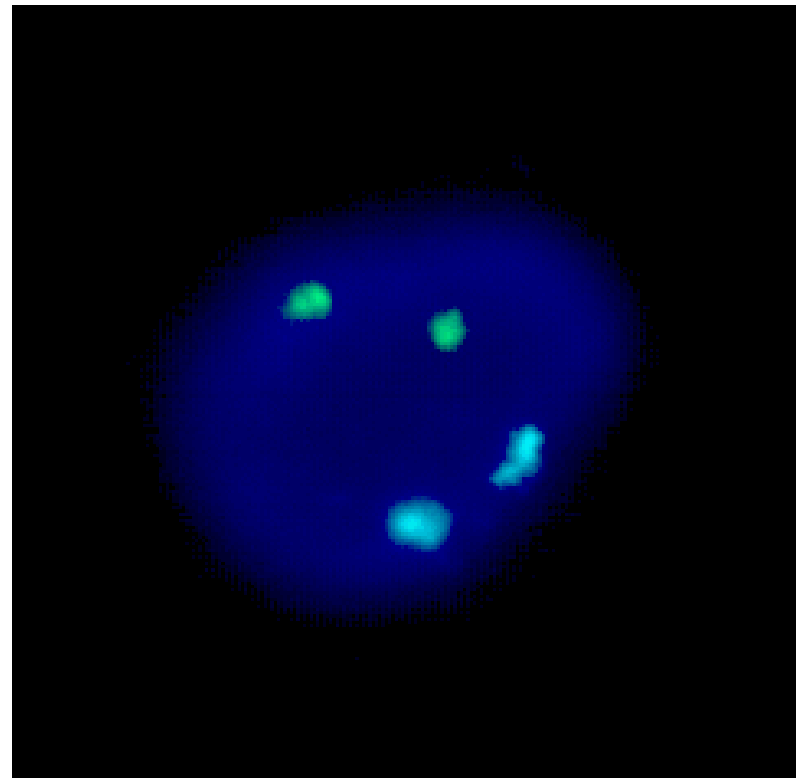
+ BIOPSIA DE BLASTÓMERA





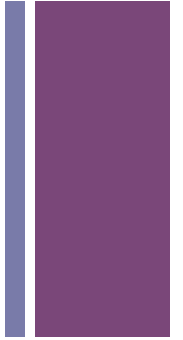
Rojo: Cromosoma 21
Verde: Cromosoma 13

Aguamarina: Cromosoma 18
Verde: Cromosoma X
Rojo: Cromosoma Y





DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO (PGD)



■ INDICACIONES

- Parejas con antecedentes de enfermedad genética en la familia, portadores Ej. Fibrosis Quística.
- Mujeres mayores de 35 años
- Pérdidas recurrentes que se sospechen son por anomalías cromosómicas
- Parejas con traslocaciones cromosómicas conocidas
- Parejas con fallo repetido de la FIV
- Hombres con infertilidad requiriendo ICSI (Inyección de espermatozoides intracitoplasmática)



DIAGNOSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO PGD



■ DETECCIÓN

- Enfermedades ligadas al sexo
- Defectos Monogénicos
- Cromosomopatías
 - Trisomías
 - Monosomías



HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARATIVA (CGH)- ANÁLISIS DE MICROARREGLOSS CROMOSÓMICOS



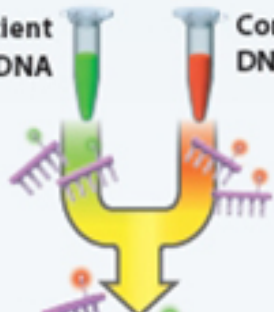
- Análisis de los cambios en el número de copias (pérdida-ganancia) del contenido del DNA un sujeto específico
- DNA sujeto marcado y DNA normal marcado
- Hibridan con la muestra de tejido del individuo
- Traslocaciones no balanceadas, deleciones, duplicaciones
- Ideal para casos en donde no se encuentra la etiología con los paraclínicos convencionales

Array CGH: The Complete Process

Step 1

Patient DNA Control DNA

Step 2

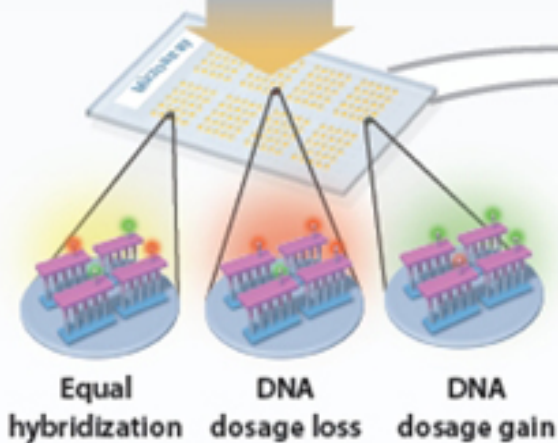


Step 3



Step 4

HYBRIDIZATION



Steps 1-3 Patient and control DNA are labeled with fluorescent dyes and applied to the microarray.

Step 4 Patient and control DNA compete to attach, or hybridize, to the microarray.

Step 5 The microarray scanner measures the fluorescent signals.

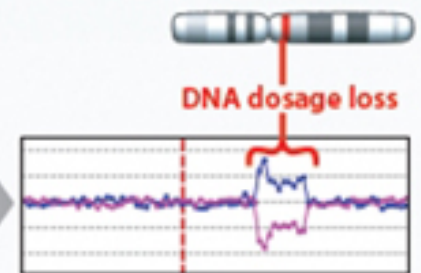
Step 6 Computer software analyzes the data and generates a plot.

Step 5



COMPUTER SOFTWARE

Step 6



**DATA PLOT
(Chromosome 7)**



Molecular Cytogenetic Report

Laboratory Number: M06-0199

Specimen taken

Date reported 24 July 2006

Re:

Referral Reason: ? Submicroscopic deletion

Probe Used 1Mb. Microarray

Result Deleted for 5 BAC Clones that map to 15q21

Report: Microarray analysis using a BlueGnome 1Mb. Enhanced Cytochip revealed a submicroscopic deletion of part of the long arm of chromosome 15 at 15q21. The size of the deletion is approximately 5.2 Megabases.

Please see the enclosed Microarray Investigation Summary Sheets for further details.

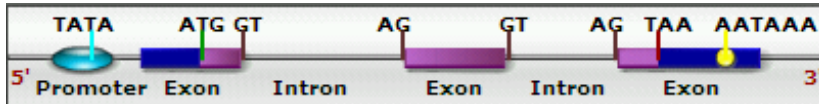
Please send parental blood samples and a repeat sample from Samuel (Lithium heparin and EDTA) in order to complete our investigations.

South East Scotland Cytogenetics Laboratory

Microarray Investigation - Copy Number Changes Summary

M06-0199

	Clone	Location	Syndrome	Copy Number
15	RP11-485O10	15q21.1(FHCRC)		DELETION
15	RP11-353B9			DELETION
15	RP11-315O8	15q15-15q21.1(FHCRC)		DELETION
15	RP11-154J22	15q15-15q21(FHCRC)		DELETION
15	RP11-151N17			DELETION



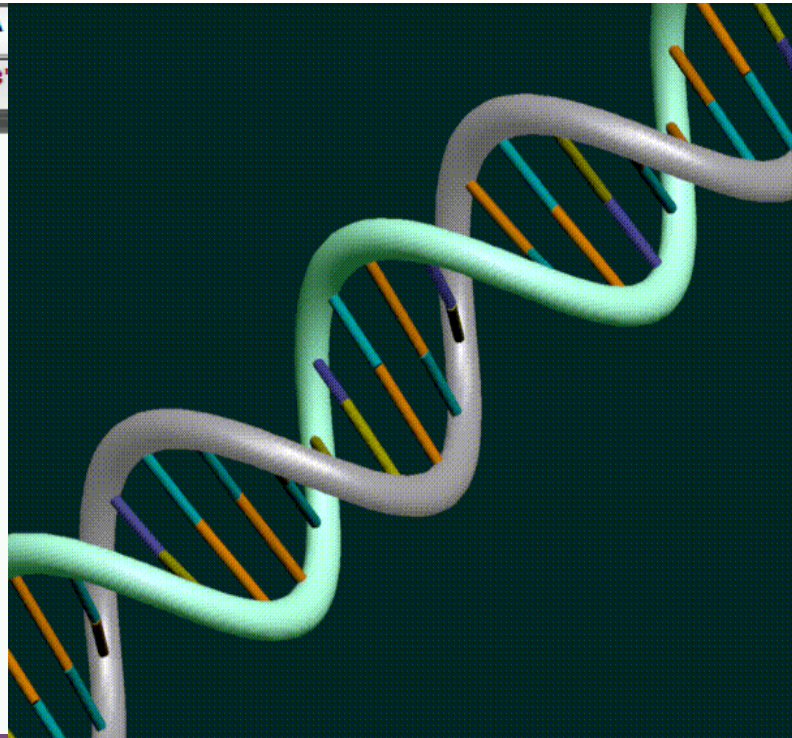
Unknown sequence from Orangutan:

[Search](#)

acttcgacctgagccacggctctgcccaaggtaaaggccacggcaagaag

Sequence database:

gtgctgtctcctgccgacaa gaccaacgtcaaggccgcc tgggtaagg
 cggcgcgcacgc tggc gagtatggcgc gga ggccc tggaga ggtgaggtc
 ccc tcccc tgc tcc gaccc gggc tcc tgc cc gcc ggacccacaggcc a
 ccc tcaaccgtcc tggcccc ggacccaaacccccacccctc actctgcttc
 tcccc gcaggatgt tcc tgtcctcccc accacca gacc tacttccgc
 acttcgacctgagccacggctctgcccaaggtaaaggccacggcaagaag
 gtggccgacgcgctgaccaacgccgtggcgcacgtggacgacatgcccaa
 cgcgctgtccgccctgagcgacctgcacgcgcacaagcttcgggtggacc
 cggtc aactcaagggtgagcggcgggccgggagc gatctgggtc gag . . .



GENÉTICA MOLECULAR



PRUEBAS MOLECULARES



- **Condiciones Patológicas Adquiridas**
 - Microorganismo exógeno se incorpora al organismo y causa enfermedad. (Virus, hongos y bacterias.)

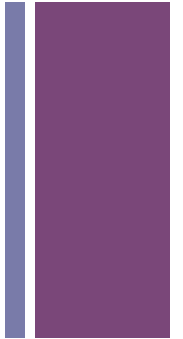
- **Detección de alteraciones en la expresión de genes específicos.**
 - mRNA

- **Detección de alteraciones estructurales de un gen**

- **Polimorfismos Genéticos**

- **Huella Dactilar Genética**

+ PRUEBAS MOLECULARES



■ EJEMPLO DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Gene Symbol	Chromosomal Locus	Protein Name	Locus Specific	HGMD
<i>DMD</i>	Xp21.2-p21.1	Dystrophin	DMD homepage - Leiden Muscular Dystrophy pages	DMD

- DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES CUPS # 908412
- INCLUIDO EN EL POS RESOLUCION 6408 DE 2016



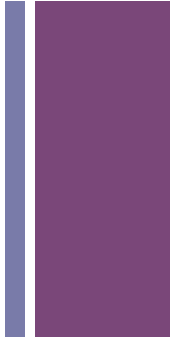
PRUEBAS MOLECULARES



- MLPA: (Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples)
- Técnica de biología molecular que basado en el principio de PCR Multiple, puede detectar mutaciones puntuales, duplicaciones en mas de 50 secuencias al tiempo-
- De gran utilidad en Test de Metilación y Panel de Genes relacionados con Cancer.



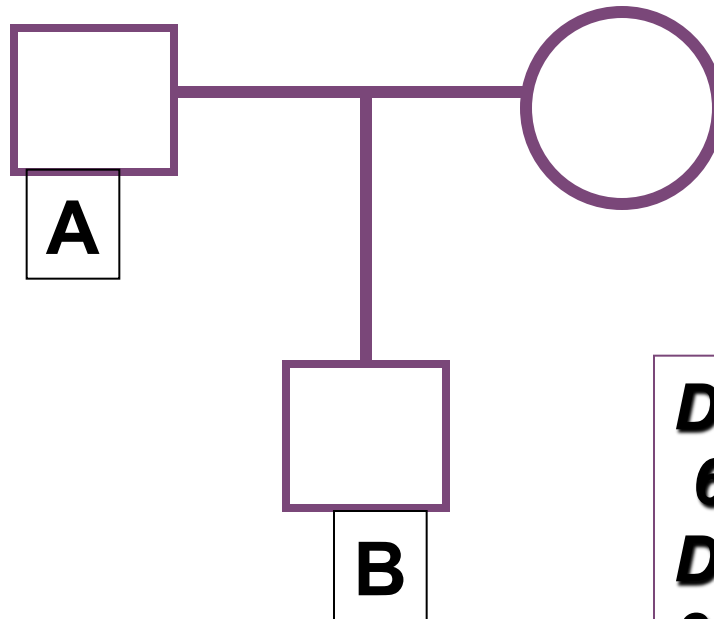
STR (SHORT TANDEM REPEAT)



- Repeticiones cortas en *tandem*
- Cada individuo tiene cierto numero de repeticiones en cada uno de sus alelos y estas se pueden medir.
- Útiles en estudios forenses y de paternidad

+

El individuo A niega la paternidad del individuo B



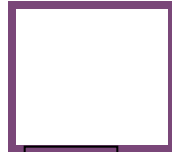
DYS127
6 a 16 repeticiones
D6S134
3 a 10 repeticiones

+

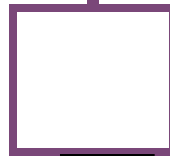
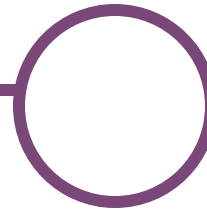
Será el padre??????

DYS127 9
D6S134 7/7

D6S134 6/8



A



B

DSY127 5
D6S134 4/8

DYS127
6 a 16 repeticiones

D6S134
3 a 10 repeticiones



+ DNA MITOCONDRIAL

■ GENERALIDADES

■ DNA mitocondrial

■ Circular

■ Dos cadenas

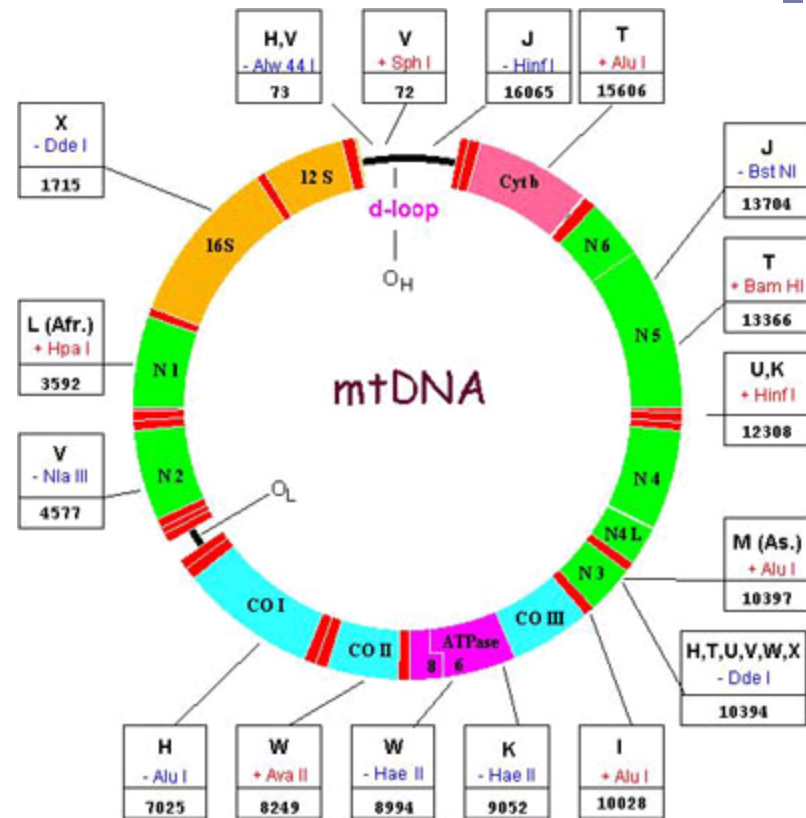
■ Liviana (L)

■ Pesada (H)

■ Región Hipervariable

■ NO HAY INTRONES

■ Todo es codificante



✓ Mitochondrias: Unidad de Energía.

+ DNA MITOCONDRIAL

✓ UTIL EN GENÉTICA FORENSE

✓ DNA ANCESTRAL

✓ ESCENA DEL CRIMEN

- ✓ PELO
- ✓ HUESO
- ✓ DIENTES
- ✓ MUESTRAS MUY PEQUEÑAS DE SANGRE

✓ PATOLOGÍA MITOCONDRIAL

✓ MUTACIONES FRECUENTES

✓ CADENA RESPIRATORIA

✓ GENES NUCLEARES Y MITOCONDRIALES