

**INSTITUTO UNIVERSITARIO DE
CIENCIAS DE LA SALUD
FUNDACION HÉCTOR A. BARCELÓ
FACULTAD DE MEDICINA**



**FUNDACION H.A.BARCELO
FACULTAD DE MEDICINA**

**Guía de Genética
Herencia Autosómica Dominante
Acondroplasia**

Dr. Eduardo Kremenutzky

Revisión 2015

Dr. Alejandro H. Vázquez

TIPOS DE HERENCIA

Existen distintos patrones de herencia, esto es, distintas formas de transmitir rasgos o enfermedades cuya información se encuentra presente en nuestros genes, dependiendo de la ubicación precisa del gen en cuestión. Debemos recordar que el núcleo de una célula humana somática posee 46 cromosomas y que además encontramos ADN en las mitocondrias. Por otra parte, de los 46 cromosomas nucleares, 44 son los llamados cromosomas somáticos o autosomas y los dos restantes corresponden al par sexual, también llamados gonosomas.

Esto determina que según la ubicación del gen que posea la información de un rasgo o enfermedad, deberemos considerar cuatro tipos posibles de transmisión o, lo que es lo mismo, cuatro patrones de herencia, a saber:

- Herencia autosómica
- Herencia ligada al cromosoma X
- Herencia ligada al cromosoma Y (herencia holándrica)
- Herencia mitocondrial

HERENCIA AUTOSÓMICA

Se denomina de esta manera a todo tipo de información que se transmita a través de los cromosomas somáticos o autosomas. Podemos clasificarla en:

- Herencia autosómica dominante
- Herencia autosómica recesiva

HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Como ya se explicó la herencia autosómica es aquella que depende de genes ubicados en alguno de los cromosomas somáticos, esto es, los cromosomas identificados con los números 1 al 22 (recordar que de cada uno de ellos, poseemos un par, o sea, un cromosoma de origen paterno y el otro, de origen materno). Decimos que este tipo de herencia es dominante, cuando es suficiente heredar de uno de los progenitores el rasgo en cuestión, para que se exprese en el fenotipo, por lo tanto, se expresará por igual, tanto en individuos homocigotos como heterocigotos.

Las principales características que definen a este tipo de herencia son las siguientes:

- Se observa un patrón de transmisión vertical de la enfermedad, esto es, que habitualmente la enfermedad se observa en una generación tras otra, sin que haya salto generacional.
- No hay variación por sexo en la expresión del rasgo en cuestión.
- El riesgo de recurrencia habitual es del 50 %
- Al menos uno de los progenitores debe expresar el rasgo, condición que, de no cumplirse, sólo podría explicarse por una mutación nueva o *de novo*.

ACONDROPLASIA

Definición

Es un trastorno genético que se transmite por un patrón de herencia autosómico dominante y que consiste en un anormal desarrollo del proceso de osificación endocondral (propio de los huesos largos) y que, por lo tanto, causa una de las distintas formas posibles de enanismo.

Etiología

La causa es una mutación en el gen FGFR3 (gen del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico), el cual se ubica en el brazo corto del cromosoma 4 en la localización 16.3 (lo cual se lee como región 1, banda 6, sub-banda 3)

Cerca de un 75-80 % de los casos se deben a una mutación *de novo*, o sea que ninguno de los progenitores padece la enfermedad.

Esta enfermedad tiene una frecuencia de aparición baja con un promedio de 1/25.000 RNV (Recién Nacidos Vivos)

Fisiopatología

Como ya se dijo, a raíz de una deficiencia en el mecanismo de osificación endocondral, los pacientes afectados por esta enfermedad poseen un escaso desarrollo de los huesos largos, lo que determina que el paciente sea de muy baja estatura (enanismo).

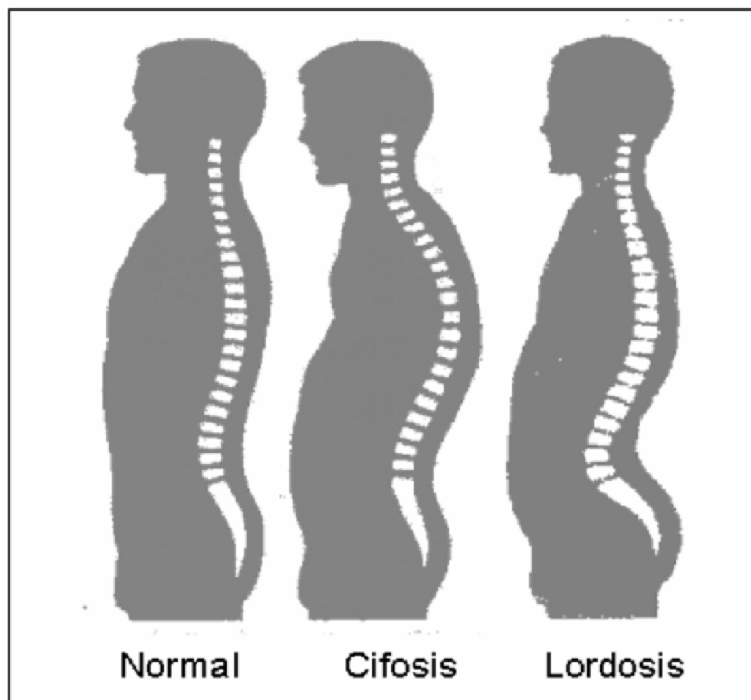
Como las vértebras son huesos cortos (o irregulares), su desarrollo se lleva a cabo por el mecanismo de osificación intramembranosa, lo que determina que la altura del tronco de los afectados por esta enfermedad sea normal.

En los pacientes homocigotos se desarrolla una forma especialmente grave de la enfermedad con expectativa de vida muy corta, ya que suelen morir durante la primera infancia a causa de

insuficiencia respiratoria. En cambio los individuos heterocigotos tienen una sobrevida muy semejante a la normal con una posible reducción de solo 10 años con respecto a la media.

Los pacientes con acondroplasia suelen presentar otras patologías asociadas, como por ejemplo:

- retraso motor al nacer
- otitis media serosa
- rinitis serosa
- hiperlaxitud de las rodillas
- genu varo/valgo, siendo mucho más frecuente el varo (rodillas muy separadas) que el valgo (tobillos muy separados)
- obstrucción sintomática de las vías respiratorias superiores
- hiperlordosis lumbar (lordosis: curvatura de la columna con concavidad posterior)
- cifosis toraco-lumbar (cifosis: curvatura de la columna con concavidad anterior)
- hidrocefalia
- compresión del cordón medular (por estrechez del foramen mágnum o por estenosis del canal medular)
- mala oclusión dentaria con mordida anterior abierta
- obesidad
- manos cortas y anchas, con dedos rechonchos y una separación típica entre el medio y anular con aspecto de “tridente”, a causa de un aumento del tercer espacio interdigital; los huesos de las manos (metacarpianos) son cortos





Resonancia magnética de un paciente con estenosis del foramen mágnam.
Obsérvese la reducción del grosor del cordón medular a nivel de la unión del cráneo
con la columna vertebral



Mano de niño con dedos cortos y gruesos, dispuestos en tridente debido a la separación entre los
dedos medio y anular. Los huesos de los cuatro dedos largos son de longitud casi análoga y se
distribuyen en tres grupos: (i) pulgar, (ii) índice y medio y (iii) anular y meñique.

Diagnóstico

Las características clínicas evidentes alcanzan para hacer el diagnóstico de la enfermedad, el cual puede confirmarse mediante un estudio genético que ayuda a determinar si el paciente es homocigoto o heterocigoto.

Tratamiento. Pronóstico

Como sucede con todas las enfermedades genéticas, la acondroplasia no tiene tratamiento curativo, sino paliativo de las complicaciones que pueden derivar de las patologías asociadas a la enfermedad.

Como se dijo anteriormente, el pronóstico es altamente favorable en los pacientes heterocigotos y por el contrario es muy desfavorable para los homocigotos, con una expectativa de vida muy baja.