

**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 Recesiva
Fibrosis quística**

Dr. Eduardo Kremenchutzky

Revisión 2015

Dr. Alejandro H. Vázquez

HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

Como ya se explicó anteriormente, 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 recesiva, cuando es necesario heredar de ambos progenitores el rasgo en cuestión, por lo tanto, para que se exprese en el fenotipo, el individuo deberá ser indefectiblemente homocigoto para dicho rasgo.

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

- No se observa un patrón de transmisión vertical de la enfermedad, esto es, que habitualmente la enfermedad se observa en una generación y no en la siguiente, constituyendo lo que se denomina un salto generacional.
- No hay variación por sexo en la expresión del rasgo en cuestión.
- El riesgo de recurrencia habitual es del 25 %
- En caso de que un individuo posea un alelo normal (dominante) y otro enfermo (recesivo), será fenotípicamente sano, pero portador del alelo enfermo, el cual puede, eventualmente pasar a su descendencia, por lo que denominamos a dicho individuo como *portador sano*.
- Dos progenitores que no posean el rasgo pueden tener un hijo que sí lo posea.
- Si un solo progenitor presenta el rasgo, puede suceder que ninguno de sus hijos lo presente.
- Si ambos progenitores presentan el rasgo, TODOS sus hijos lo presentarán.

FIBROSIS QUÍSTICA

Definición

Es un trastorno genético que se transmite por un patrón de herencia autosómico recesivo y que da lugar a una enfermedad crónica y progresiva que afecta a diversos sistemas y órganos. Se lo conoce también con el nombre de *mucoviscidosis*.

Etiología

La causa es una mutación en el gen CFTR (gen del regulador transmembranoso de la fibrosis quística), el cual se ubica en el brazo largo del cromosoma 7 en la localización 31.3 (lo cual se lee como región 3, banda 1, sub-banda 3).

Este gen codifica una proteína transmembranosa que cumple la función de *canal de cloro*.

Si bien hay descritas más de 1.500 mutaciones distintas en este gen, una de ellas es la más frecuente (cerca del 70 % de los casos de FQ) y es la denominada Delta F508, lo que significa la pérdida del aminoácido fenilalanina que se encuentra en la posición 508 de la proteína.

Esta enfermedad tiene una frecuencia de aparición elevada, siendo la enfermedad genética más frecuente de la raza blanca con un promedio de 1/2.500 RNV. En otras razas, la frecuencia de aparición disminuye considerablemente, por ejemplo, la población estadounidense de raza negra presenta una frecuencia de 1/17.000 y existen muy pocos casos descritos en la población negra africana.

Fisiopatología

La mutación descrita origina que el **canal de cloro** no funcione adecuadamente y esto tiene como consecuencia principal un espesamiento de las secreciones exocrinas por una disminución de la cantidad de agua de las mismas.

Esta característica de secreciones exocrinas más espesas y viscosas que lo normal explica la aparición de los principales síntomas de la enfermedad, que son los siguientes:

- A nivel respiratorio, las secreciones bronquiales más espesas provoca la aparición de infecciones respiratorias a repetición, las consecuentes inflamaciones que siguen a las mismas van produciendo un daño progresivo del parénquima pulmonar que evoluciona, con el paso de los años, a un empeoramiento de la función pulmonar, con la aparición de disnea (dificultad respiratoria) y por último, hipertensión pulmonar; este agravamiento progresivo a nivel del aparato respiratorio obliga a pensar en un trasplante pulmonar en las etapas más avanzadas de la enfermedad como último recurso para intentar salvar la vida del paciente.
- A nivel del aparato digestivo la enfermedad ocasiona trastornos en varios órganos, siendo el más afectado el páncreas exocrino, ya que las secreciones pancreáticas más espesas llevan a una obstrucción de los conductos excretores de la glándula, que se traduce en una severa reducción de la cantidad de enzimas, agua y bicarbonato (jugo pancreático) que llegan al duodeno, esto lleva a una marcada alteración en la digestión de los glúcidos, las proteínas, los lípidos y las vitaminas liposolubles (A, D, E y K); las consecuencias que esto produce son: la aparición de grasas en la materia fecal, diarrea, y severos trastornos nutricionales, como ser:
 - Desnutrición proteico-calórica
 - Edema (retención de líquidos) por carencia de proteínas
 - Retardo del crecimiento
 - Osteopenia (disminución en la densidad mineral ósea que puede ser una condición precursora de osteoporosis)
 - Dermatitis (por carencia de ácidos grasos esenciales)
 - Trastornos de la coagulación (por déficit de vitamina K)
 - Anemia
 - Trastornos neurológicos
- Por otra parte, el carácter progresivo de la enfermedad hace que con el paso del tiempo se produzca una destrucción total del parénquima pancreático, lo que lleva a una insuficiencia pancreática total, que deriva en la aparición de diabetes en estos pacientes.
- La secreción biliar también espesa se transforma en lo que se denomina *barro biliar* que causa obstrucción de las vías biliares, que a su vez lleva a cirrosis (destrucción del parénquima hepático) biliar secundaria.
- A nivel intestinal puede observarse la presencia de íleo meconial, que es una obstrucción intestinal intraluminal localizada, en general en la región del íleon terminal. Esta condición

representa la manifestación más temprana de la FQ (24-48 hs. de vida) y afecta al 10-20% de los pacientes. Esto ocurre porque el meconio (primera materia fecal del feto) tiene aumento de la viscosidad debido al aumento de la concentración de proteínas y la disminución del agua.

- El sudor de estos pacientes es característicamente salado por aumento de la concentración de electrolitos, fundamentalmente Na^+ y Cl^- .

Diagnóstico

El diagnóstico de la FQ se ha basado clásicamente en la determinación de por lo menos 2-3 determinaciones positivas de electrolitos en sudor (Test del sudor), junto con uno de los siguientes criterios clínicos:

- íleo meconial
- historia familiar de FQ
- insuficiencia pancreática exocrina
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- azoospermia (falta de espermatozoides en el semen) obstructiva
- síndrome de pérdida de sal.

El diagnóstico de certeza lo constituye el estudio genético, que no solo confirma la enfermedad sino que, además, brinda la información acerca de cuál es la mutación que presenta el paciente.

Tratamiento. Pronóstico

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

Las medidas terapéuticas incluyen:

- ATB para las infecciones pulmonares
- Fluidificación de las secreciones bronquiales
- Kinesioterapia respiratoria

- Ejercicios aeróbicos
- Alimentación normal, aunque con aumento del aporte de proteínas y calorías
- Por ningún motivo restringir las grasas de la dieta ya que son un excelente aporte de calorías y colabora en la maduración del SN
- Uso de enzimas pancreáticas en comprimidos con protección gástrica, que ayudan a compensar la insuficiencia pancreática exócrina, pero no de manera total
- Suplemento de las vitaminas liposolubles en forma de preparaciones especiales

Al llegar la enfermedad a etapas avanzadas con empeoramiento severo de la función respiratoria debe brindarse al paciente la alternativa de un trasplante pulmonar como única medida efectiva para intentar salvar su vida.

En algunos países se ha desarrollado una terapia génica consistente en hacer llegar a las células del epitelio respiratorio la versión normal del gen CFTR, utilizando como vector del mismo al virus sincial respiratorio, de amplia difusión entre dichas células.