

# Médica Sur

Volumen 11  
Volume 11

Número 3  
Number 3

Julio-Septiembre 2004  
July-September 2004

*Artículo:*

Enfermedades con asociación genética  
Parte 2

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

Otras secciones de  
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

# Enfermedades con asociación genética

## Parte 2

### Enfermedades ligadas al cromosoma 2, temblor esencial, déficit de proteína C, síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Ehlers-Danlos y xeroderma pigmentoso

Nilson Agustín Contreras Carreto,\* Leonardo G Mancillas Adame\*\*

#### Resumen

El cromosoma 2 ha sido recientemente implicado en la patogénesis de múltiples enfermedades. En este artículo trataremos principalmente el temblor esencial, déficit de proteína C, síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Ehlers-Danlos y xeroderma pigmentoso.

**Palabras clave:** Cromosoma 2, temblor esencial, déficit de proteína C, síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Ehlers-Danlos, xeroderma pigmentoso.

#### Introducción

El cromosoma 2, es uno de los 22 autosomas recientemente mapeados e implicados en patogénesis de varias enfermedades, el análisis genético de dichas enfermedades puede tener un valor pronóstico importante así como la realización adecuada del consejo genético (*Figura 1*).

Podemos dividir a las enfermedades asociadas al cromosoma 2, en base a su localización en dicho cromosoma, es decir, localizadas en el brazo corto o en el brazo largo, haciendo referencia a los locus en el cual se encuentran, tal y como se describe a continuación:

a) Enfermedades ligadas al brazo corto del cromosoma 2: (*Figura 2*).

#### Abstract

*Chromosome 2 recently has been implied in the pathogenesis of multiple diseases. We will deal with mainly in this article the essential tremor, C protein deficit, Crigler-Najjar syndrome, Ehlers-Danlos syndrome and xeroderma pigmentosum.*

**Key words:** *Chromosome 2, essential tremor, C protein deficit, Crigler-Najjar syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, xeroderma pigmentosum.*

- En la región 2p25 (POMC) se codifica la producción de propiomelanocortina, con traducción clínica en la deficiencia de ACTH.
- En la región 2p24 (APOB) se codifica la apolipoproteína B, con traducción clínica en la dislipidemia.

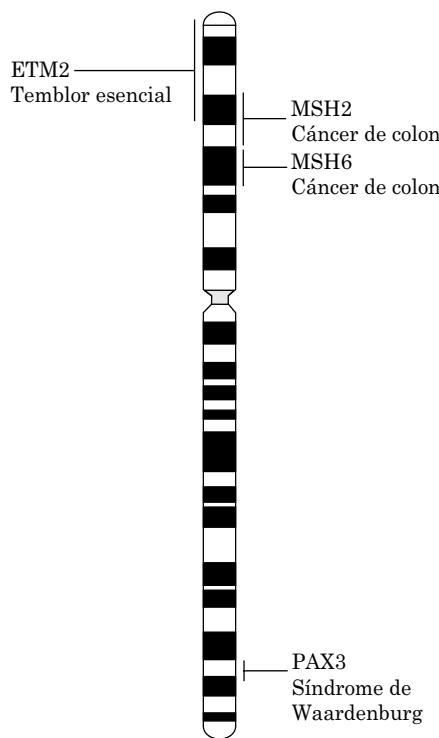
b) Enfermedades ligadas al brazo largo del cromosoma 2: (*Figura 2*).

- En la región 2q13-q14 (PROC) se codifica la proteína C, cuyo déficit se traduce clínicamente en un síndrome trombofilico.
- En la región 2q21 (ERCC3, XPB) se codifican las enzimas tiolosa 3-oxoacil-CoA-peroxisómica con implicación clínica en el xeroderma pigmentoso tipo B.
- Región 2q23. Se ha asociado recientemente con susceptibilidad a la cicatrización queoloide.<sup>8</sup>
- En la región 2q31 (COL3A1) se codifica el colágeno tipo III, y el polipéptido a1 con implicación clínica en el síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV; y en el cuadro de aneurisma familiar.

\* Departamento de Medicina Interna.

\*\* Departamento de Medicina Interna, Endocrinología y Diabetología.

Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.



**Figura 1.** Enfermedades asociadas al cromosoma 2.

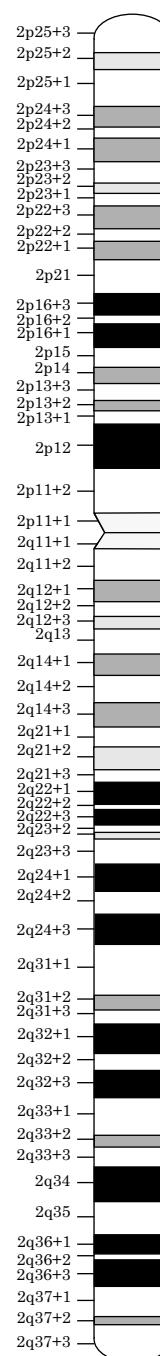
- En la región (CPS) se codifican enzimas cuya deficiencia causa alteraciones en el ciclo de la urea. (Deficiencia de CPS)<sup>6</sup>
- En la región 2q33-q35 (CRYG1) que codifica el polipéptido 1g con implicación clínica en las cataratas tipo Coppock.
- 2q34 (TCL4) con implicación clínica en la leucemia/linfoma células T.
- 2q34-q35 (ACADL) que codifica para la acetil-CoA-deshidrogenasa de cadena larga.
- Chr.2 (UGT1) que codifica para la IDP-glucuroniltransferasa-1 con implicación clínica en el síndrome de Crigler-Najjar tipo I.

#### Aspectos genéticos y clínicos de las enfermedades asociadas al cromosoma 2

De las múltiples enfermedades que se asocian al cromosoma 2, trataremos principalmente en este artículo del temblor esencial, déficit de proteína C, síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Ehlers-Danlos y xeroderma pigmentoso.

#### Temblor esencial

El temblor esencial es posiblemente tan frecuente como la enfermedad de Parkinson, aunque debido a la



**Figura 2.** Mapeo cromosoma 2.

escasa repercusión funcional su prevalencia ha sido subestimada.

Se trata de un temblor postural cuyos criterios diagnósticos se encuentran bien definidos (*Cuadro 1*). Puede aparecer a cualquier edad y carece de sustrato neuropatológico específico.

Siguiendo criterios clínicos y neurofisiológicos se distinguen cuatro grandes categorías.

- El **tipo I** o temblor fisiológico exagerado, que es esporádico, afecta las manos, oscila a 8-12 Hz y es idéntico al observado en situaciones de hiperactividad simpática (Vg. ansiedad o tirotoxicosis).
- El **tipo II** o temblor esencial benigno, que es similar al tipo I, afecta también la musculatura cefálica (temblor en “sí-sí” o “no-no”), oscila a 5-6 Hz y suele ser hereditario con transmisión vertical.
- El **tipo III** es como el tipo II pero mucho más intenso y con una frecuencia de menor (4-5 Hz).
- El **tipo IV**, que es un temblor postural sintomático (Vg. polineuropatías hereditarias y adquiridas).

Esta enfermedad mejora con pequeñas ingestas de bebidas alcohólicas. Los fármacos de elección son el propranolol (80-240 mg/día), la primidona (250-750 mg/día) y el fenobarbital (50-150 mg/día).

En los temblores tipos I, II y IV hay buena respuesta clínica en la mitad de los casos, mientras que el tipo III resulta refractario al tratamiento. Sea como fuere, la medicación debe reservarse para los pacientes cuyo temblor origina un evidente compromiso funcional.

### Déficit de proteína C

En 1993 se identificó un nuevo defecto que se caracteriza por una disminución de la respuesta antiocoagulante a la proteína C activada. El cuadro fue descrito originariamente en un paciente con episodios múltiples de trombosis venosa profunda, encontrándose desde entonces diversas familias con esta alteración. La prevalencia en pacientes con trombofilia (*Cuadro II*) se aproxima, según diversos autores, entre un 20 y 30%.

### Sistema de la proteína C

La superficie del endotelio constituye el sitio principal para la activación de la proteína C (PC), la vía de la PC se inicia cuando la trombina se enlaza a la trom-

#### Cuadro I. Criterios diagnósticos del temblor esencial.

1. Aparece con el mantenimiento de una postura, sobre todo al extender las manos.
2. Desaparece en reposo.
3. No interfiere en el movimiento.
4. No se acompaña de clínica parkinsoniana ni cerebelosa.

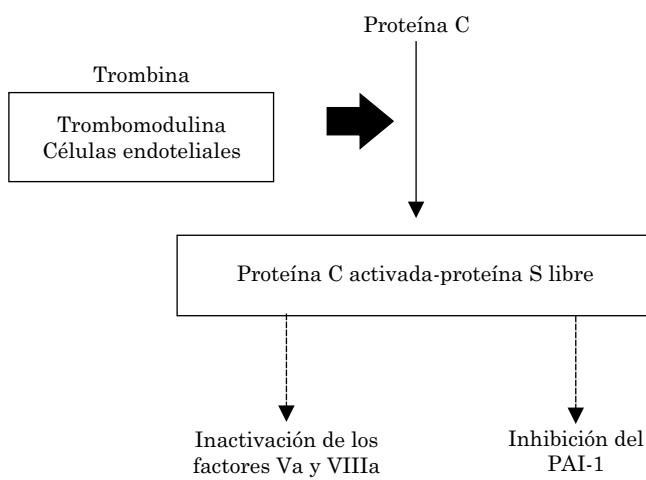
#### Cuadro II. Clasificación de los estados protrombóticos.

Primarios	
Congénitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Déficit de AT-III</li> <li>Déficit de proteína C</li> <li>Resistencia a la proteína C activada</li> <li>Déficit de proteína S</li> <li>Déficit de cofactor II de la heparina (?)</li> <li>Disfibrinogenemias</li> <li>Alteraciones de la fase contacto</li> <li>Alteraciones del sistema fibrinolítico</li> <li>Hipoplasmogenemias (?)</li> <li>Displasminogenemias</li> <li>Déficit de tPA</li> <li>Aumento de PAI-1</li> </ul>
Adquiridos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anticuerpos antifosfolípido</li> </ul>
Secundarios	
Anomalías de la coagulación y la fibrinólisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sepsis</li> <li>Neoplasias</li> <li>Embarazo y puerperio</li> <li>Cirugía mayor</li> <li>Traumatismos</li> <li>Anticonceptivos orales</li> <li>Perfusión de concentrados de factores del complejo protrombínico</li> <li>Síndrome nefrótico</li> </ul>
Anomalías plaquetarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndromes mieloproliferativos crónicos</li> <li>Hemoglobinuria paroxística nocturna</li> <li>Hiperlipemia</li> <li>Diabetes mellitus</li> <li>Trombocitopenia inducida por heparina</li> <li>Trombocitosis</li> </ul>
Anomalías vasculares y reológicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estasis venosa, (inmovilización, obesidad, edad avanzada, posoperatorio)</li> <li>Síndromes de hiperviscosidad (policitemias, leucemias, gammaglobulinas monoclonales)</li> <li>Drepanocitosis</li> <li>Prótesis valvulares y vasculares artificiales</li> <li>Homocistinuria</li> <li>Vasculitis</li> <li>Arteriosclerosis</li> </ul>

AT-III: antitrombina III; PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno; tPA: activador tisular del plasminógeno.

bomodulina presente en la superficie de las células endoteliales. El complejo trombina-trombomodulina es un activador potente de la PC (*Figura 3*). La activación aumenta cuando ésta se enlaza a su receptor en las células endoteliales, aunque no todos los complejos de activación involucran al receptor de la PC, ya que los niveles de éste son menores en la microcirculación.<sup>1</sup>

Una vez que se forma la proteína C activada (PCa) por acción del complejo trombina-trombomodulina,

**Figura 3.** Complejo proteína C-trombomodulina.

ésta inactiva a los factores Va y VIIIa por ruptura proteolítica, limitando así la posterior formación de trombina (Figura 4). La PCa inactiva al factor Va por ruptura en la posición Arg506, lo que resulta en una rápida pero incompleta pérdida de la actividad y en la posición Arg306, que ocasiona una inactivación completa.

La proteína S (PS) actúa como cofactor de este proceso: aumenta la afinidad de la PC por las membranas y cambia la especificidad de la ruptura proteolítica del factor Va, ya que acelera la ruptura en la posición Arg306 sin modificación significativa de la velocidad de ruptura en la posición Arg506. Cuando la PS se enlaza a la PCa disminuye en 1 nm la distancia del centro activo de la PCa a la superficie de la membra-

na; esta disminución es probablemente responsable de la capacidad de la PS de aumentar selectivamente la velocidad de ruptura en la posición Arg306.

Otras acciones de la PS son bloquear la capacidad del factor Xa de proteger al factor Va de la inactivación por la PCa y además, en combinación con el factor Va, aumentar la capacidad de la PCa de inactivar al factor VIIIa.

La PC es un factor clave en la regulación de la hemostasis. Es una proteína plasmática vitamina K dependiente que, en presencia de PS se convierte en un inhibidor potente de la coagulación. La PC se sintetiza en el hígado como una forma inactiva y es posteriormente activada por un cofactor llamado trombomodulina.

La actividad de la PC está modulada por un inhibidor de 57,000 Da y por la PS. Circula en el plasma como un precursor inactivado que es rápidamente convertido a PCa en contacto con trombina que se liga al receptor de trombomodulina en las células endoteliales. Una vez generada la PCa, inactiva dos cofactores de la cascada de coagulación: *factor VIIIa* y *factor Va* por proteólisis limitada. Por lo tanto, la PCa controla la conversión del FX a Xa y de la protrombina a trombina.

La función de la PS como cofactor de la PCa está pobremente entendido. Aproximadamente el 60% de la PS en plasma está ligada a la proteína C4 del complemento. Sólo el 40% restante (libre) es capaz de mediar el efecto anticoagulante de la PCa.

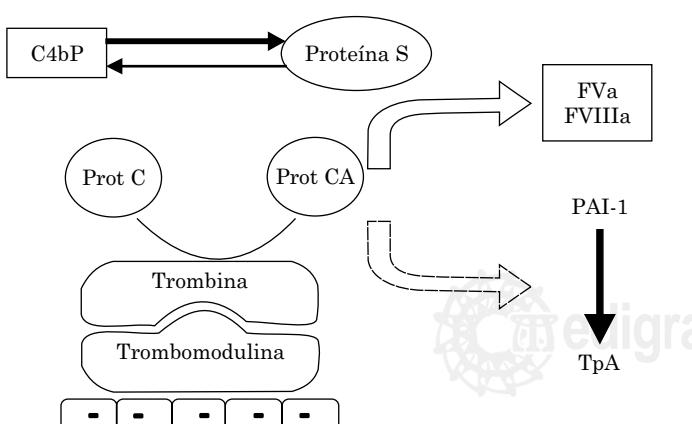
La alteración de PCa parece ser de 5 a 10 veces más frecuente que el déficit de AT III, PC y PS en pacientes con trombosis venosa. El déficit de PS no produce resistencia a la PC.

#### Existen dos tipos de déficit de PC

- **Tipo 1**, asociado a una disminución de la actividad biológica e inmunológica de la proteína (la más común).
- **Tipo 2**, con disminución de la actividad funcional de la proteína.

La presentación clínica más frecuente es la trombosis venosa profunda recurrente (63%) y embolia pulmonar (40%). También puede acelerar la enfermedad de pequeños vasos (infartos lacunares).

Las enfermedades hepáticas, la administración de L-asparaginasa, la coagulación intravascular diseminada, el distress respiratorio del adulto, y estados posoperatorios pueden estar asociados a la deficiencia adquirida de la PC así como cualquier proceso inflamatorio agudo. Los tests de laboratorio deben determinar la cantidad inmunológicamente activa y la actividad biológica funcional de la PC.

**Figura 4.** Acciones de la proteína C en el mecanismo de la coagulación.

La necrosis cutánea a nivel del tronco y extremidades (más frecuente en la forma hereditaria) es una complicación potencial seria del inicio de tratamiento con warfarina (*Figura 5*). Se cree que resulta de un rápido descenso de los niveles de PC luego de que se han dado dosis de carga de warfarina. Por lo tanto, el tratamiento debe consistir en la administración rápida de heparina (IV) seguida de bajas dosis de warfarina, con estrecho control del INR.

Ya que no se asocia fuertemente con enfermedad arterial, su screening no se justifica en isquemia cerebral.

### Síndrome de Crigler-Najjar

Es una forma de ictericia familiar, por déficit congénito de UDP-GT. Según su gravedad, existen dos tipos, con diferente pronóstico.<sup>3</sup>

**Tipo I.** En esta variedad, autosómica recesiva, la actividad de UDP-GT hepática es nula. Cursa con ictericia importante, por lo general con bilirrubinemia superior a 20 mg/dL (340 mmol/L), a expensas de bilirrubina indirecta, desde el nacimiento y causa la muerte por querñícterus en el primer año de vida. La biopsia hepática es



**Figura 5.** Necrosis cutánea tras inicio con warfarina en un paciente con deficiencia de proteína C sin inicio previo de heparina.

normal. El tratamiento con fenobarbital u otros inductores enzimáticos es ineficaz. Su tratamiento de elección es el trasplante hepático; entre tanto, la fototerapia o la plasmaférésis pueden evitar la afectación neurológica.<sup>2</sup>

**Tipo II.** (*síndrome de Arias*). La actividad UDP-GT hepática está muy disminuida. Es rara y su forma de herencia es incierta, probablemente autosómica dominante con penetrancia variable. Los pacientes presentan hiperbilirrubinemia no conjugada oscilante entre 6 y 20 mg/dL (100-340 mmol/L), que puede aumentar en los procesos infecciosos o el ayuno. Raras veces se produce querñícterus, pero se han descrito episodios de encefalopatía reversible en relación con las reagudizaciones. La biopsia hepática es normal.

Debe diferenciarse del tipo I mediante el estudio de bilis obtenida por aspirado duodenal: en el tipo I la bilirrubina es fundamentalmente no conjugada y en el tipo II predomina la forma monoglucuronizada. El tratamiento con fenobarbital u otros inductores enzimáticos consigue disminuir la hiperbilirrubinemia. La fototerapia también es efectiva.

### Síndrome de Ehlers-Danlos

Con este término se designa un conjunto de trastornos hereditarios del tejido conjuntivo caracterizados por la presencia de alteraciones cutáneas y de laxitud articular.

La piel de estos pacientes tiene un aspecto y un tacto característicos, que varía desde una delgadez extrema hasta parecer gamuza mojada. La piel que recubre las rodillas, los codos y las regiones pretibiales es brillante, delgada e hiperpigmentada, como pergamo, y deja cicatrices papiráceas o en papel de fumar. La piel de las manos y de las plantas de los pies suele ser excesiva; la mayoría de los pacientes tienen las palmas de las manos muy arrugadas.

El pie plano y la escoliosis son alteraciones frecuentes debido a la laxitud articular, la cual predispone a las luxaciones de rodillas y hombros y a la artrosis precoz.

El diagnóstico se basa en los criterios clínicos. No existe tratamiento específico; en los pacientes con luxaciones recidivantes se hace necesario el control ortopédico. En el *cuadro III* se detalla la clasificación del síndrome de Ehlers-Danlos.

### Xeroderma pigmentoso

El xeroderma pigmentoso o enfermedad de Kaposi es un defecto autosómico recesivo de la endonucleasa encargada de reparar los daños del DNA producidos por radiación actínica. Como resultado se producen lesiones en las zonas de la piel expuestas a los rayos ultravioleta, que son de tipo eritematoso, pigmentario, hiperquerató-

Cuadro III. Tipos de Ehlers-Danlos.

Tipos	Forma clínica	Herencia
I	Grave	AD
II	Leve	AD
III	Hiperlaxitud	AD
IV	Vascular	Heterogénea
V	Ligado al cromosoma X	LX
VI	Escoliosis ocular	AR
VII	Artrocalasia múltiple congénita	Heterogénea
VIII	Periodontitis	AD
IX	Vacante. Actualmente admitida como alteración del metabolismo del cobre	—
X	Anomalía de la fibronectina	AR
XI	Vacante. Actualmente admitida como laxitud articular familiar	—

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; LX: ligado al cromosoma X.



Figura 6. Niño con xeroderma pigmentoso.

sico y finalmente neoplásico. Las manifestaciones neurológicas incluyen: microcefalia, sordera, retraso psicomotriz, coreoatetosis, ataxia y espasticidad.<sup>4,5</sup>

Los niños con xeroderma pigmentoso desarrollan precozmente fotosensibilidad, eritema y edema tras cortas exposiciones al sol, conjuntivitis y fotofobia. A partir de los 2 años aparecen pigmentaciones similares a las efélides en zonas expuestas y más tarde en zonas cubiertas y en mucosas, y la piel expuesta se vuelve seca y poiquilodérmica (Figura 6).

A partir de los 5-7 años comienzan a desarrollar neoplasias malignas cutáneas y oculares (región 2p 14-15 del cromosoma 2),<sup>7</sup> que suelen causar la muerte del paciente por diseminación regional o metastásica.

El xerodermoide es una variante de desarrollo más lento y tardío. El síndrome de De Sanctis-Cacchione asocia xeroderma pigmentoso, deterioro mental progresivo, enanismo y desarrollo sexual tardío e incompleto.

## Referencias

1. Higuchi K, Kobayashi Y, Kuroda M, Tanaka Y, Itani T, Araki J, Mifugi R, Kaito M, Adachi Y. Modulation of organic anion transporting polypeptide 1 and multidrug resistance protein 3 expression in the liver and kidney of Gunn rats. *Hepatol Res* 2004; 29(1): 60-66.
2. Schauer R, Stangl M, Lang T, Zimmermann A, Chouker A, Gerbes AL, Schildberg FW, Rau HG. Treatment of Crigler-Najjar type 1 disease: relevance of early liver transplantation. *J Pediatr Surg* 2003; 38(8): 1227-31.
3. Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol* 2003; 38(1): 107-17. Review.
4. Fernández M, Sangwan VS, Vemuganti GK. Limbal stem cell deficiency and xeroderma pigmentosum: a case report. *Eye* 2004; 18(7): 741-3.
5. Yang Y, Ding B, Wang K, Bu D, Tu P, Zhu X. DNA-based prenatal diagnosis in a Chinese family with xeroderma pigmentosum group A. *Br J Dermatol* 2004; 150(6): 1190-3.
6. Loscalzo ML, Galczynski RL, Hamosh A, Summar M, Chinsky JM, Thomas GH. Interstitial deletion of chromosome 2q32-34 associated with multiple congenital anomalies and a urea cycle defect (CPS I deficiency). *Am J Med Genet* 2004; 128A(3): 311-5.
7. Kumar A, Shetty J, Kumar B, Blanton SH. Confirmation of linkage and refinement of the RP28 locus for autosomal recessive retinitis pigmentosa on chromosome 2p14-p15 in an Indian family. *Mol Vis* 2004; 10: 399-402.
8. Marneros AG, Norris JE, Watanabe S, Reichenberger E, Olsen BR. Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11. *J Invest Dermatol* 2004; 122(5):1126-32.

Correspondencia:  
Nilson Agustín Contreras Carreto  
Fundación Clínica Médica Sur.  
3er. piso de hospitalización.  
Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra.  
Delegación Tlalpan.  
Tlalpan 14050, México, D.F.