

# Genética

y

# Fallas en la reproducción

# DESARROLLO SEXUAL NORMAL

## 1°- Concepción:

Determinación del complemento cromosómico sexual



## 2°- Diferenciación gonadal:

Y presente: TESTÍCULOS    Y ausente: OVARIOS

## 3°- Fenotipo sexual:

Secreción hormonal gonadal

# DESARROLLO SEXUAL NORMAL

## Femenino

1°- Concepción:  XX

2°- Diferenciación gonadal: Y ausente (SRY)

- Células germinales primordiales migran del saco vitelino a la gónada indiferenciada (semana 4)
- Gónada indiferenciada: **OVARIOS** (semana 7 - 8)

3°- Fenotipo sexual: Ausencia de To y hormona anti-Mülleriana

- Conductos de Müller: útero, trompas, porción superior vagina
- Seno urogenital: uretra, porción inferior vagina
- Tubérculo genital: clítoris
- Elevaciones y pliegues genitales: labios mayores y menores
- Conductos de Wolff: regresión

## DESARROLLO SEXUAL NORMAL Femenino

– Hughes I: NEJM, agosto de 2004

*Female development , All by default ?*

- Genes determinantes ováricos
- DAX-1
- WNT 4 ...
- Síndrome de : Mayer- Rokitansky-Kuster-Hauser

## Amenorrea y cromosomas

### Diagnóstico

### Amenorrea

1<sup>ra</sup>

2<sup>da</sup>

**Gonadotrofinas aumentadas**

43%

11%

Cromosomas anormales

27%

0,5%

Cromosomas normales

16%

10%

**Gonadotrofinas disminuidas**

31%

42%

Reversible

19%

39%

Irreversible

12%

3%

**Gonadotrofinas normales**

26%

46%

Reindollar, Am J O G,1981,1986

## **Etiología**

### **. Anomalías de cromosomas**

#### **. Número**

#### **. Estructurales**

### **. Anomalías génicas**

### **. Otras**

## **Falla ovárica precoz**

### **Hipogonadismo hipergonadotrófico**

#### **Cromosomas normales**

**. 10-20 % FOP enfermedades autosómicas recesivas, dominantes o ligadas al X**

**. 46,XY o 46,XX**

#### **Anomalías de cromosomas**

**. Sme de Turner**

**. Alteraciones estructurales del cromosoma X ( deleciones)**

## **Falla ovárica precoz y cromosomas**

### *¿Por qué un cariotipo?*

- . Amenorrea primaria: 50 % tiene anomalías de cromosomas.**
- . Amenorrea secundaria: 5-10 % tiene anomalías de cromosomas, sobre todo con talla baja.**
- . Buscar línea celular 46,XY por aumento de riesgo de tumores.**
- . Buscar 45, X por anomalías somáticas asociadas.**

**Elias S, Simson JL, Genetics for the Ob/Gyn 2002**

**Cromosomas anormales**

**y**

**Falla ovárica precoz**

# ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

## Numéricas

### SINDROME DE TURNER

- Causa más común de amenorrea primaria y disgenesia gonadal
- CARIOTIPO: 50 % 45,X (total o parcial)
  - 30 - 40 % Mosaico
  - 10 - 20 % anomalías estructurales del X (pp. deleciones)
- FRECUENCIA: 1 / 2500 RN VIVOS
  - 15 - 20 % de anomalías cr. en ABORTOS
  - (> 99 % aborto espontáneo)
- FENOTIPO: femenino

# SINDROME DE TURNER

## CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

- Crecimiento: Talla baja  
Bajo peso al nacer
- Desarrollo intelectual: Deficiencia cognitiva  
Personalidad inmadura
- Craneo-faciales: Braquicefalia  
Pliegues epicánticos  
Dentición anormal  
Estrabismo  
Déficit auditivo
- Cuello: Pterygium colli (cuello alado)  
Cuello corto
- Torax: Ancho, en escudo

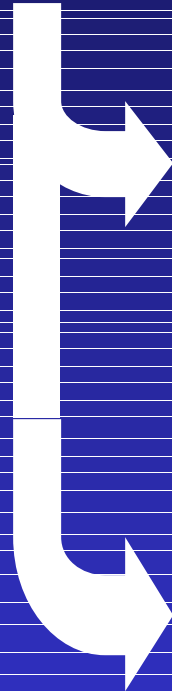
# SINDROME DE TURNER

## CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

- Corazón y grandes vasos: Coartación de la aorta (10%)  
Anomalías valvulares: Ao bicúspide (25-30%)  
Comunicación interventricular
- Riñón: (1/ 3) Aplasia renal unilateral  
Duplicación ureteral
- Piel y linfáticos: Linfedema de manos y pies
- Esqueleto: Cúbito valgo  
Clinodactilia del IV dedo  
Metacarpianos cortos, principalmente el IV
- Desarrollo sexual: Infantilismo sexual  
Amenorrea primaria o secundaria  
Esterilidad

## **Síndrome de Turner**

### **. Anomalías cardíacas y renales**



#### **Ecocardiografía**

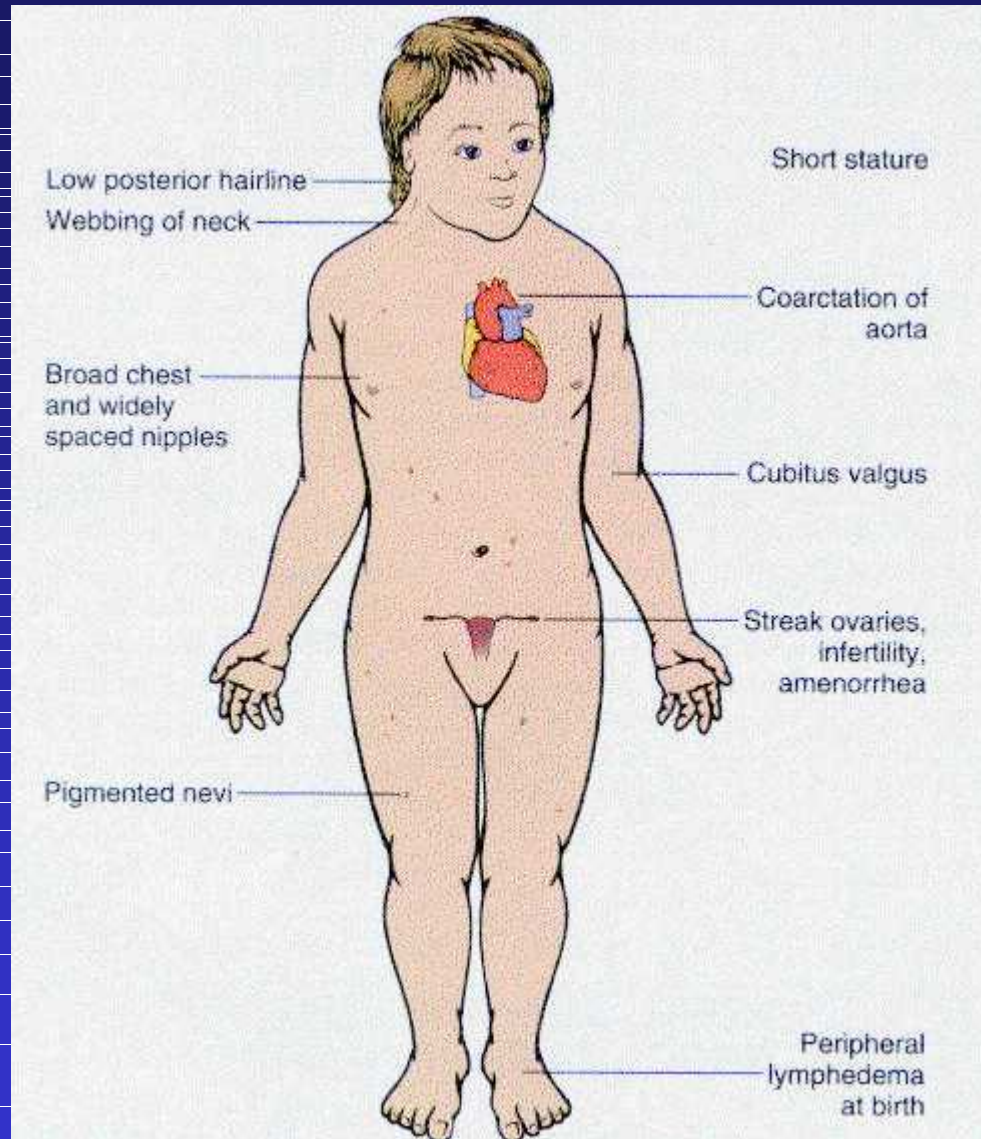
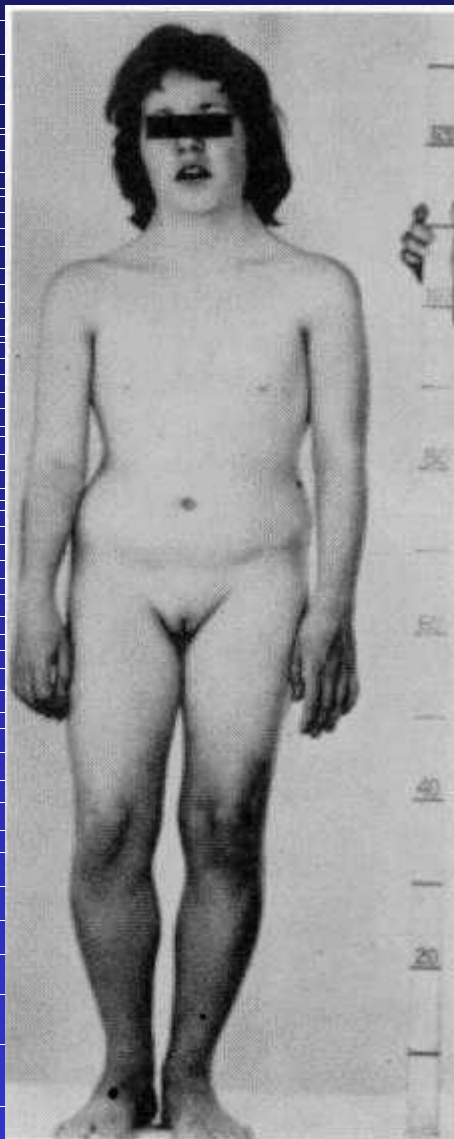
**10 % coartación de aorta**

**10 % dilatación de raíz de la aorta**

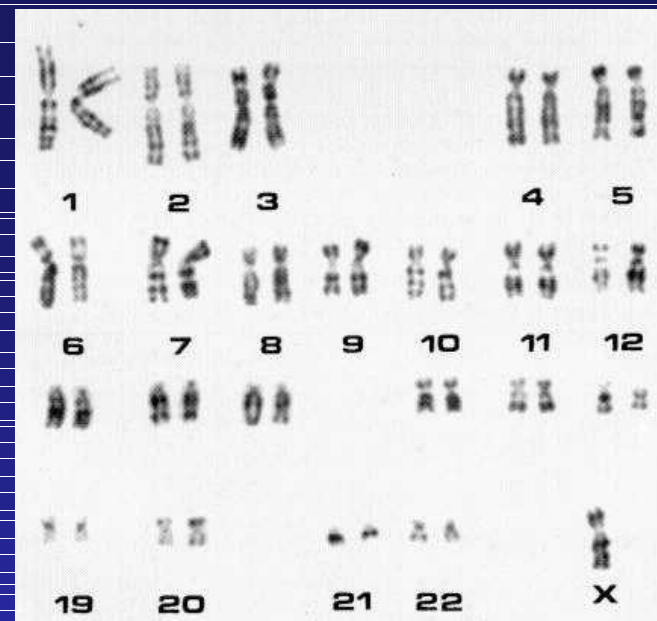
**25-30 % valvulopatías**

**30-35 % anomalías renales**

**.Tener en cuenta al iniciar reproducción asistida**



## Cariotipo 45,X



**American Society  
of Turner  
Syndrome**

**web page**

**Photo gallery**

# SINDROME DE TURNER

• Origen: error meiótico → 80 % paterno

• Diagnóstico:

## SOSPECHA

## CONFIRMA

Fenotipo al nacer (>)

Cariotipo

Amenorrea primaria

Talla baja

(1,41 - 1,46 m)

• Gónadas: Cintillas fibrosas

• 3 % ciclos menstruales espontáneos

• Casos reportados de embarazo

# SINDROME DE TURNER

## TERAPIA SUSTITUTIVA

- **TERAPIA HORMONAL de REEMPLAZO:**
  - Estrógenos y Progesterona cíclicos
  - Comenzar en la pubertad hasta desarrollo de los caracteres sexuales secundarios
  - Continuar con dosis de mantenimiento bajas.
- **TRATAMIENTOS PARA ACELERAR EL CRECIMIENTO PONDOESTATURAL:**
  - Hormona de crecimiento
  - Esteroides anabólicos
  - Estrógenos a bajas dosis.
- **TRATAMIENTO STANDARD PARA LOGRAR EMBARAZO:**
  - Terapia hormonal para aumentar el tamaño del útero
  - Fertilización asistida con ovodonación ( tasas de embarazo 20 % por ciclo).
  - Ocasionalmente, si función ovárica residual, supresión de las GT + inducción

# SINDROME DE TURNER

- EMBARAZO**
- Aborto (26 %)
  - Muerte intrauterina (7%)
  - Anomalías cromosómicas (18 %)

(Kaneko y col, 1990)

- Riesgo similar a la población general

(Simpson y col, 1981)

# SINDROME DE TURNER

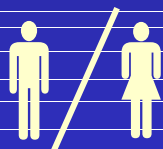
## Mosaicismos



- **45,X / 46,XX** : Forma más común asociado a disgenesia gonadal  
20 % ciclos menstruales espontáneos  
Altura media superior  
Menor frecuencia de anomalías somáticas

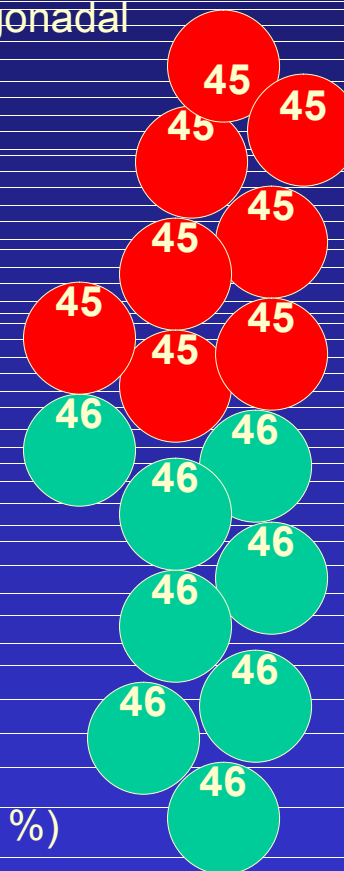


- **45,X / 47,XXX** : Fenotipo similar a 45,X/46,XX



- **45,X / 46,XY** : Fenotipo variable: -masculino normal  
-ambigüedad sexual  
-femenino normal

Gonadoblastoma o disgerminoma (15 al 20 %)  
EXTIRPAR GÓNADAS



# ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

## Numéricas

### POLISOMÍAS

• 47,XXX: 1 cada 1000 recién nacidos vivos de sexo femenino

Fenotipo femenino normal sin defectos somáticos

CI 16 puntos menor al de sus hermanos (Robinson 1979)

5 % entre 45 y 70

Casos aislados de FOP

Descendencia cariotipo normal

• 48,XXXX: Retardo mental leve

Facies característica

Disfunción ovárica

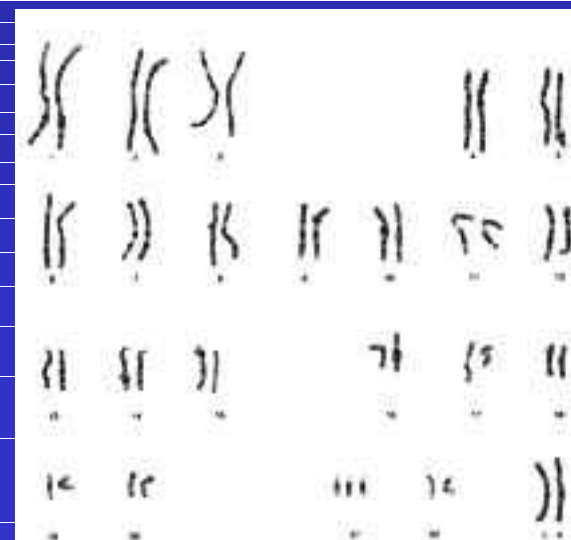
Existe un caso reportado de embarazo con un recién nacido vivo con cariotipo normal (Bialer 1988).

# ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

## Numéricas

### TRISOMÍAS AUTOSÓMICAS:

- **Trisomía 18 y 13:** Disgenesia gonadal
- **Síndrome de Down:** función ovárica normal o falla ovárica embarazo



# **ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS**

## **Estructurales**

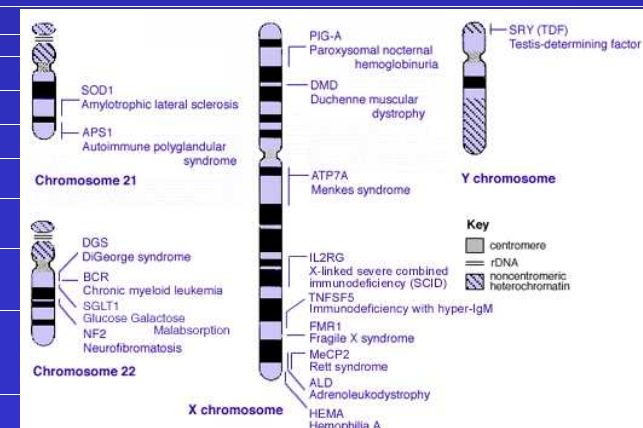
### **Deleciones del cromosoma X**

- . Pueden producir falla ovárica**
- . Pueden heredarse: 50 % en hijas mujeres**
- . Presentan tendencia a menopausia precoz, que suele empeorar en generaciones posteriores**
- . Suelen ser más altas que pacientes con 45,X**
- . Deleciones del brazo corto del cromosoma X (y en menor medida del brazo largo) resultan en baja talla y los estigmas somáticos del Sme de Turner**

## Deleciones del cromosoma X

- Existen determinantes ováricos en ambos brazos del cromosoma X.
- Tanto deleciones proximales a la banda Xp21 y Xq25 presentan en general cintillas gonadales y poco desarrollo de caracteres sexuales secundarios
- Las deleciones más distales del brazo corto se asocian a función ovárica conservada.

Elias Sh, Simson JL, Genetics for the Ob/Gyn 2002



## Deleciones del cromosoma X

Xp11

Xq13

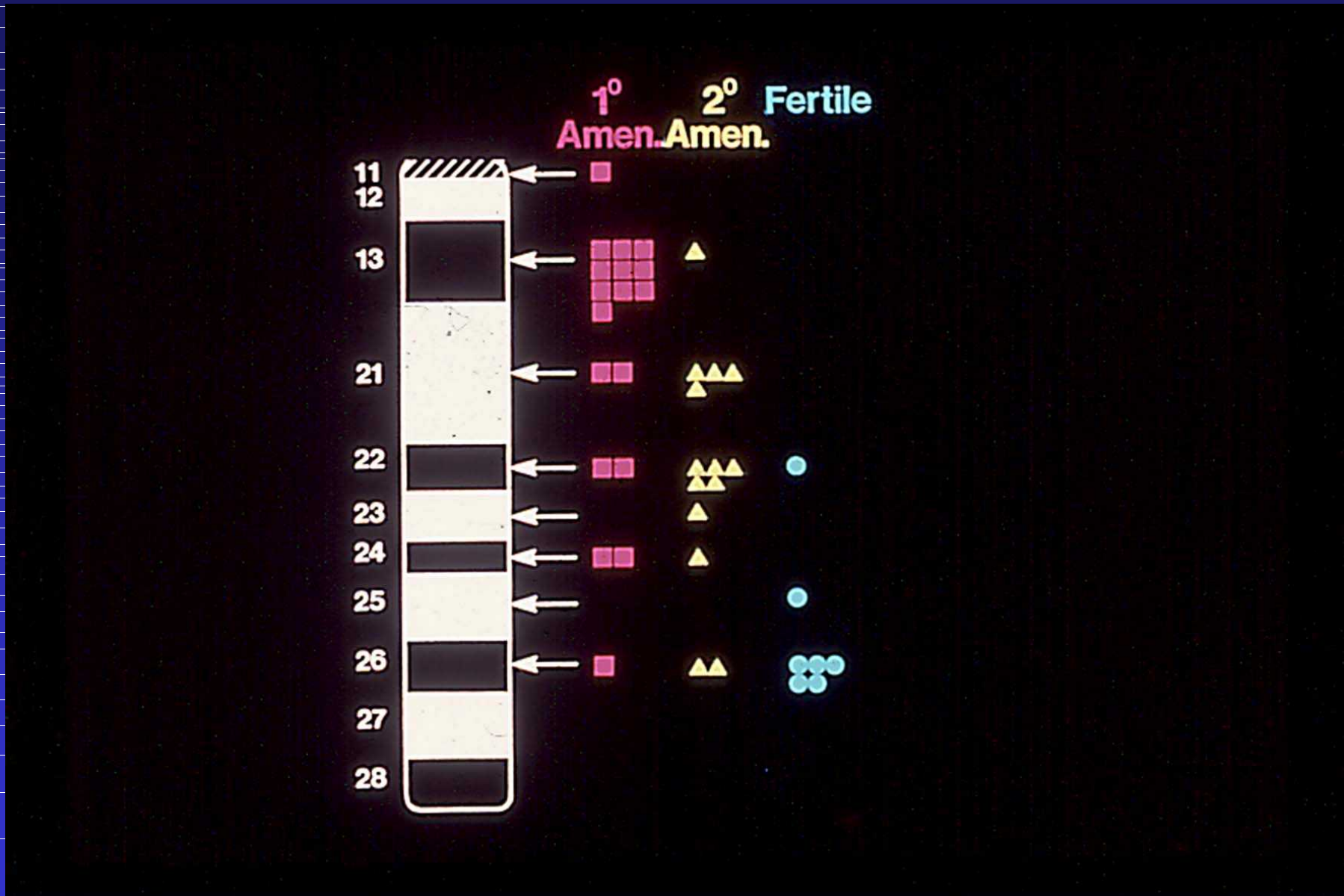
Falla ovárica completa

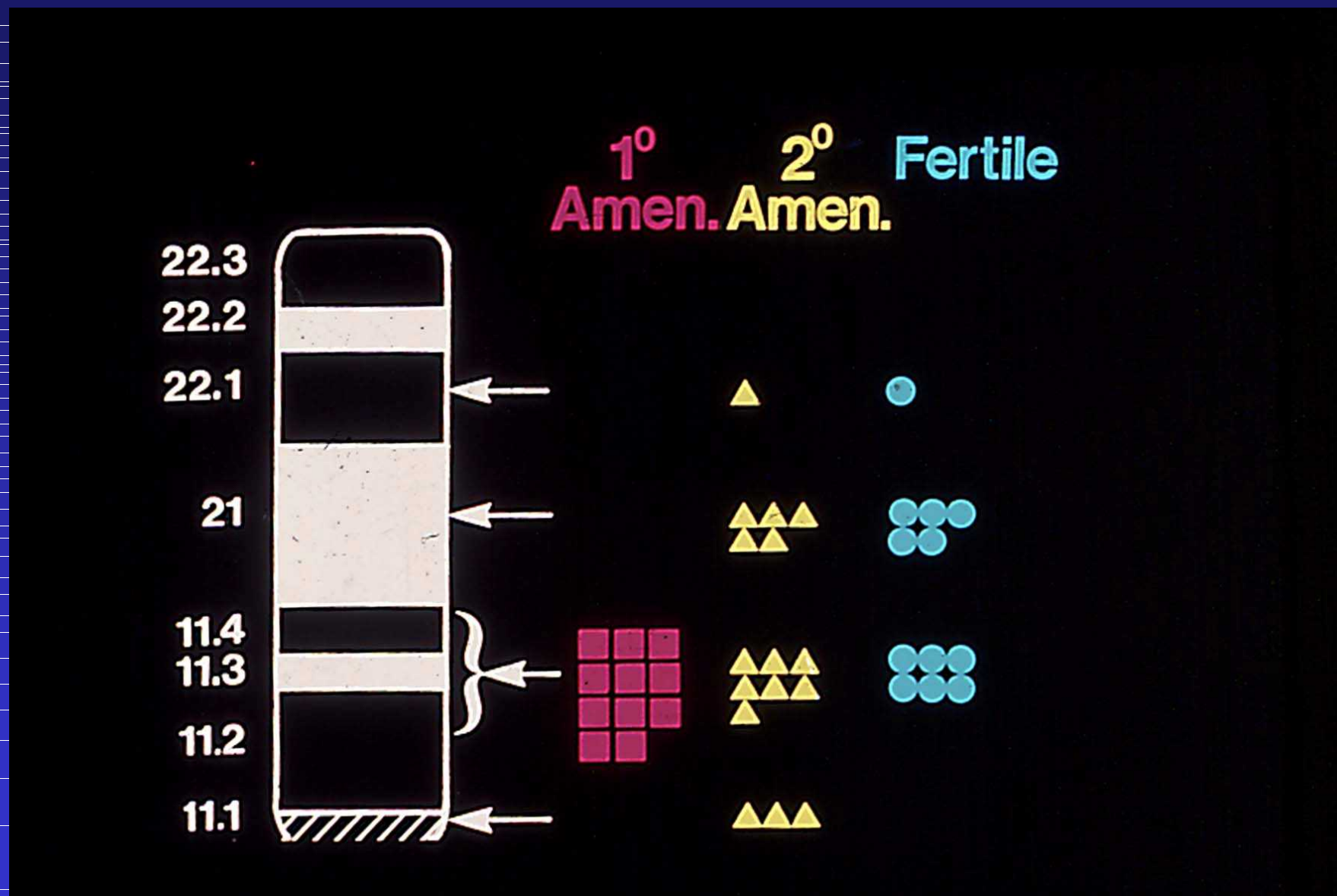
Xp21

Xq24

Fenotipo menos severo

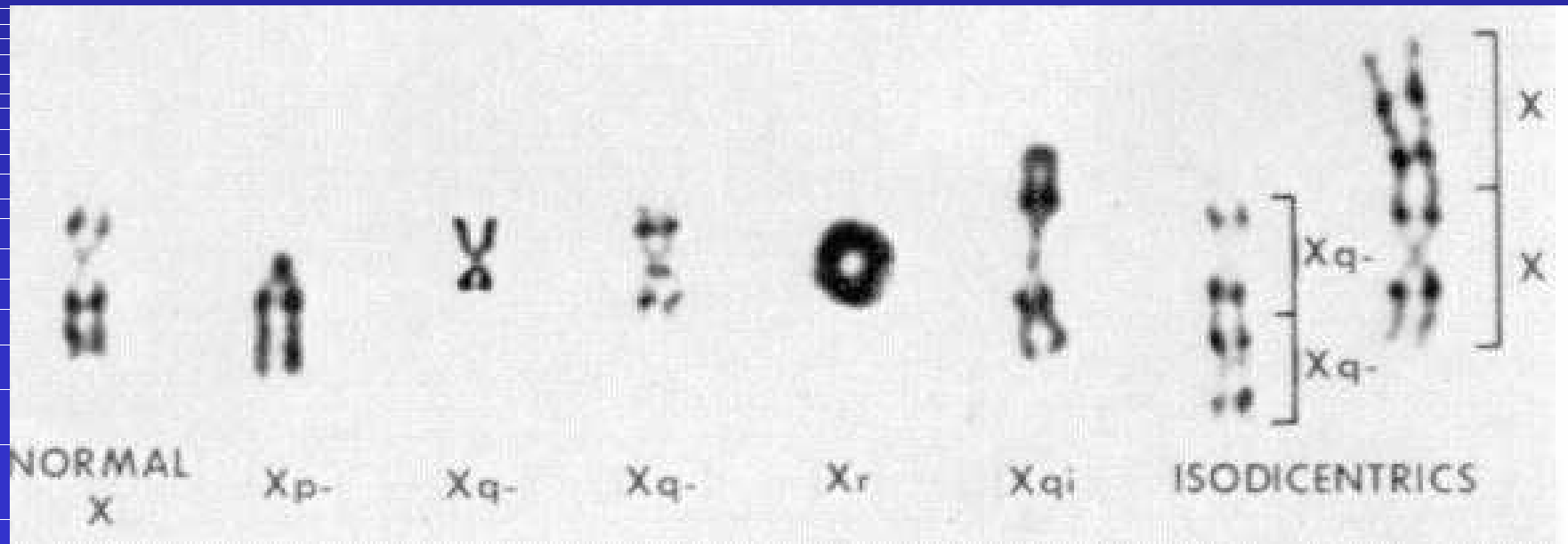
Simpson JL, Human Genetics 1987,224





## Anomalías estructurales

- Isocromosomas
- Cromosoma X en anillo
- Deleciones
- Isodicéntrico
- Translocaciones X-autosoma



# DELECCIONES DEL CROMOSOMA X

## • DELECCIONES DEL BRAZO CORTO DEL X (p):

- Talla baja
- Amenorrea primaria o secundaria por disgenesia gonadal

Sitio más frecuente de ruptura es a nivel terminal: Xp11.2 – 11.4.

### Correlación entre el sitio de ruptura y función ovárica

<u>DELECCIONES PROXIMALES</u>	46,X,del(Xp)(p11)	50% disgenesia gonadal y amenorrea primaria. 50% ciclos menstruales espontáneos irregulares
<u>DELECCIONES DISTALES</u>	46,X,del(Xp)(p21.1) 46,X,del(Xp)(p22.1)	Más frecuencia de ciclos menstruales espontáneos. Reportes de amenorrea secundaria, esterilidad. Casi constante falla ovárica precoz.
<u>DELECCIONES TELOMÉRICAS</u>	46,X,del(Xp)(p22.3)	Ciclos menstruales espontáneos regulares.

## DELECCIONES DEL CROMOSOMA X

### • DELECCIONES DEL BRAZO LARGO DEL X (q):

- Falla ovárica precoz
- Talla normal

Ciclos menstruales espontáneos cuando el punto de ruptura es distal a Xq21

Estigmas del síndrome de Turner poco comunes

#### Correlación entre el sitio de ruptura y función ovárica

<u>DELECCIONES PROXIMALES</u>	46,X,del(Xq)(p13)	Disgenesia gonadal Amenorrea primaria. Menos frecuente ciclos menstruales espontáneos, gral. irregulares
<u>DELECCIONES DISTALES</u>	46,X,del(Xq)(p21)	Más frecuencia de ciclos menstruales espontáneos regulares. Falla ovárica precoz. Reportes de disgenesia gonadal, amenorrea secundaria y esterilidad.

# ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

## Estructurales

### ISOCROMOSOMA DEL BRAZO LARGO DEL X : i(Xq)

- Anomalia estructural del X más común
- Similar a una deleción del brazo corto del X: disgenesia gonadal  
baja talla  
estigmas del Sme. de Turner

### CROMOSOMA X EN ANILLO, r(X):

- Mitóticamente inestables. En general se asocian con líneas celulares 45,X.

# ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

## Estructurales

### TRANSLOCACIONES X - AUTOSOMA:

#### Translocaciones balanceadas X / autosoma:

- La única forma que una mujer con una translocación X / autosoma posea su genoma balanceado es si posee inactivo el X normal, y el X activo en sus dos cromosomas translocados.

- $\frac{3}{4}$  de los embriones seleccionan las células funcionalmente normales
- $\frac{1}{4}$  sobreviven algunas células disómicas:
  - cariotipo no balanceado
  - inactivación selectiva del X anormal ?

- La localización de los puntos de ruptura en el X translocado puede afectar la función gonadal.

- Fertilidad : 50 % estériles

- Embarazo: Riesgo de translocación no balanceada en la descendencia

20 al 40 % de recién nacidos con aneuploidía funcional o estructural

**Cromosomas normales**

**y**

**Falla ovárica precoz**

# Cromosomas normales

## 46,XX

- .Enfermedades monogénicas.
- .Enfermedades por repetición de triplete.
- .Enfermedades génicas que involucran al cromosoma X (?).

## 46,XY

- .Sme de insensibilidad a los andrógenos (antes testículo feminizante)
- .Sme de Swyer
- .Deleciones del Y

## Hipogonadismo hipergonadotrófico y cromosomas normales

TABLE 3

### Single-gene disorders causing amenorrhea due to hypergonadotropic hypogonadism

Disorder	Inheritance	Gene mutation	Phenotype
FSH resistance	AR	FSHR	POF
LH resistance	AR	hCG/LHR	Secondary amenorrhea
APS type 1	AR	AIRE	POF, autoimmune disorders
Fragile X syndrome	X-LD	FMR1	Carriers, increased risk POF?
Complete androgen insensitivity syndrome	X-LR	hAR	Normal breasts, blind vaginal pouch, in 46,XY
Swyer syndrome	Sporadic	SRY	46,XY gonadal dysgenesis

AR—autosomal recessive; X-LD—X-linked dominant; X-LR—X-linked recessive; FSHR—follicle stimulating hormone receptor; POF—premature ovarian failure

**Fenotipo femenino**

**y**

**Cariotipo 46,XY**

# Hipogonadismo hipergonadotrófico y cromosomas normales

## 46,XY Síndrome de insensibilidad a los andrógenos

.Herencia recesiva ligada al X

### Completo

- . Fenotipo femenino y amenorrea primaria
- .Vagina corta y ausencia de útero
- .Testículos inguinales o intraabdominales( riesgo de tumor)
- .Vello pubiano y axilar escaso o ausente

### Parcial

- .Fenotipo masculino y esterilidad

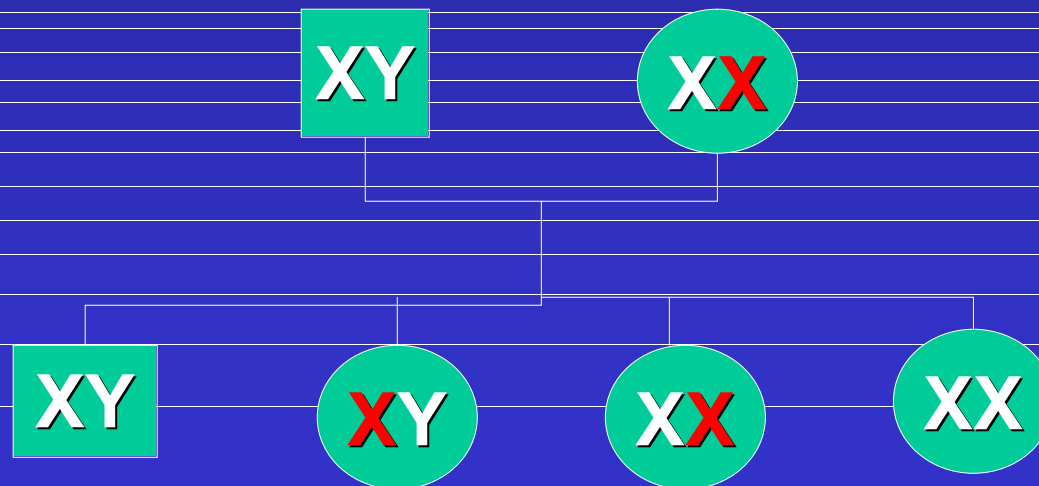
**OMIM**

# Síndrome de insensibilidad a los andrógenos

Tipo	Genitales externos	Clinica
SIA Completo	Femenino ("feminización testicular ")	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia o derivados del conducto de Wolff rudimentarios</li> <li>• Testículos inguinales o labiales, vagina en fondo de saco.</li> <li>• Ausente o escaso vello axilar y pubiano</li> </ul>
SIA parcial	Predominante mente femenino (SIA incompleto )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testículos inguinales o labiales</li> <li>• Clitoromegalia y fusión de labios</li> <li>• Seno urogenital o aperturas vaginales y uretrales diferenciadas</li> </ul>
	Ambiguos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Micropene (&lt;1 cm) con glande poco desarrollado, escroto bifido</li> <li>• Testículos descendidos o en el canal</li> <li>• Hipospadias perineoescrotales o seno urogenital</li> <li>• Ginecomastia en la pubertad</li> </ul>
	Predominante mente masculino	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipospadia simple o severa con un pene normal y testículos descendidos o hipospadia severa con micropene, escroto bifido y testículos descendidos o en el canal</li> <li>• Ginecomastia en la pubertad</li> </ul>
SIA leve	Masculino	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espermatogénesis defectosa y/o virilización puberal disminuida</li> <li>• Ginecomastia en la pubertad</li> </ul>

# Caso clínico

- Mujer con hija de años fenotipo femenino y hernia inguinal bilateral. Antecedentes familiares de SIA severo---->hija afectada: 46,XY.
- Nuevo embarazo: decide realizar diagnóstico prenatal:
- Cariotipo: 50 % XX y 50 % XY
- Fenotipo: 75 % femenino y 25 % masculino



## **Hipogonadismo hipergonadotrófico y cromosomas normales**

### **46,XY Síndrome de Swyer**

- . Fenotipo femenino y amenorrea primaria**
- . Útero y vagina presentes**
- . Testículos: cintillas no funcionales (20-25 % de pacientes desarrollan tumores de células germinales y gonadoblastomas)**
- . Herencia ligada al X?**
- . Alteraciones estructurales del cromosoma Y?(gen SRY)**

**OMIM, 2002**

# Fenotipo femenino y cariotipo 46,XX

## Disgenesia gonadal 46,XX

- XX gonadal dysgenesis without somatic anomalies
  - Adrenal and ovarian biosynthetic defects
    - 17 $\alpha$ -hydroxylase (CYP17)
    - Aromatasa**
- XX gonadal dysgenesis with neurosensory deafness (Perrault syndrome)
- XX gonadal dysgenesis with cerebellar ataxia (heterogeneous)
- XX gonadal dysgenesis and other malformation syndrome
- XX gonadal dysgenesis as one component of pleiotropic Mendelian disorders
  - Agonadia (46,XX cases)
    - Inborn errors of metabolism
      - Galactosemia
      - Carbohydrate-deficient glycoprotein
        - (Phosphomannomutase deficiency, PMM2)
    - Dynamic mutations (triplet repeat)
      - Fragile X (FRAXA)
      - Myotonic dystrophy (uncommon)
    - Ovarian-specific autoimmune
    - Polyglandular autoimmune syndrome
    - Autosomal trisomies
- FSH receptor mutations (FSHR)
- LH receptor mutations (LHR)
- Blepharophimosis-ptosis-epicanthus (FOXL2)
- Germ cell absence in both sexes (46,XX)
  - No somatic anomalies
  - Hypertension and Deafness (Hamet et al)
  - Alopecia (Al-Awadi et al., 1985)
  - Microcephaly and Short Stature (Mikati )

# Falla ovárica precoz

- Falla ovárica precoz ligada al X
- OMIM # 311360
- Dos genes o grupo de genes involucrados:
  - POF 1 y POF 2
- POF 1: Región crítica: Xq26.2- Xq28
- La identificación del gen fue a través de anomalías estructurales en familias afectadas
- POF 2: Región crítica: Xq13.3-q21.1
  - Hasta 8 genes diferentes
  - uno de estos sería el DIAPH 2

# Falla ovárica precoz

## Genes autosómicos

- OMIM \*136435: FSH receptor
- Aittomaki et al, The genetics of gonadal dysgenesis Am J Med Gen ,1994
  - Determinó una prevalencia de 1: 8300 mujeres de FOP 46,XX.
  - Estableció herencia AR
  - Por ligamiento se “mapeó” en cromosoma 2p
  - Luego se identificó en el gen de FSH y se asoció con el receptor

# Falla ovárica precoz

## Genes autosómicos

- Otras patologías ginecológicas asociadas a mutaciones en este receptor. (variantes alélicas)
- *Sme de Hiperestimulación ovárica* (Smits 2003)  
Disminuiría la especificidad del receptor.
- *Tumores de células de teca y granulosa* (Kotlar 1997)
- *Embarazos gemelares???* ( Si: AL- Hendy, No: Gromoll and Simoni)

# Falla ovárica precoz

- Del análisis de mutaciones al asesoramiento en la clínica

Meyers CM, Simpson JL Gonadal(ovarian dysgenesis in 46,XX individuals: frequency of the autosomal recessive form, AM J of Medical Genetics, 1996

Objetivo analizar la frecuencia de herencia AR en disgenesia gonadal XX.

Métodos: Analizaron los casos de familias publicadas y no publicadas con dos hijas afectadas

Resultados: si la segregación era cercana a 0,25 ----> menos chances de causa no genética -----> 0,16

Conclusión: Muchas de las mujeres con disgenesia gonadal XX se debe a una patología con herencia autosómica recesiva, y ello pone a las hermanas en un 25 % de riesgo

# Falla ovárica precoz

## Genes autosómicos

- Enfermedades por repetición de tripletes -----> asesoramiento
- Fragilidad del X
- Distrofia miotónica
- ....

# Hipogonadismo hipogonadotrófico

- . La evaluación clínica de causas genéticas es aún limitada
- . No es necesario cariotipo
- . Existen algunos déficits pituitarios raros
- . Autosómicos recesivos o ligados al X

# Hipogonadismo hipogonadotrófico

TABLE 4

## Single-gene disorders causing hypogonadotropic hypogonadism

Disorder	Inheritance	Gene mutation	Phenotype
Kallmann syndrome	X-LR	KAL gene	HH, anaemia, other defects
Adrenal hypoplasia congenita/HH	X-LR	DAX-1 gene	Adrenal hypoplasia, HH
GnRH resistance	AR	GnRHR gene	HH
Leptin deficiency	AR	Leptin gene	HH, obesity
Leptin resistance	AR	Leptin receptor	HH, obesity
Isolated FSH deficiency	AR	FSH $\beta$ gene	Delayed puberty, infertility
Combined pituitary deficiency	AR	PROP1	Deficient GH, PRL, TSH, LH, FSH

Kallmann syndrome and adrenal hypoplasia congenita/HH affect males. All others cause amenorrhoea in women.

X-LR—X-linked recessive, AR—autosomal recessive, HH—hypogonadotropic hypogonadism, GH—growth hormone, PRL—prolactin

Layman Contemporary OB Gyn April 1999

## **CASO CLINICO**

**63 años sexo femenino G0 consulta por distensión abdominal**

**Interrogatorio:**

**-antecedentes de amenorrea primaria y hernioplastia inguinal bilateral**

**-examen físico: vagina en fondo de saco y tumor en hipogastrio**

**ECO y TAC: tumor pelviano y tumor renal. No se observa imagen uterina.**

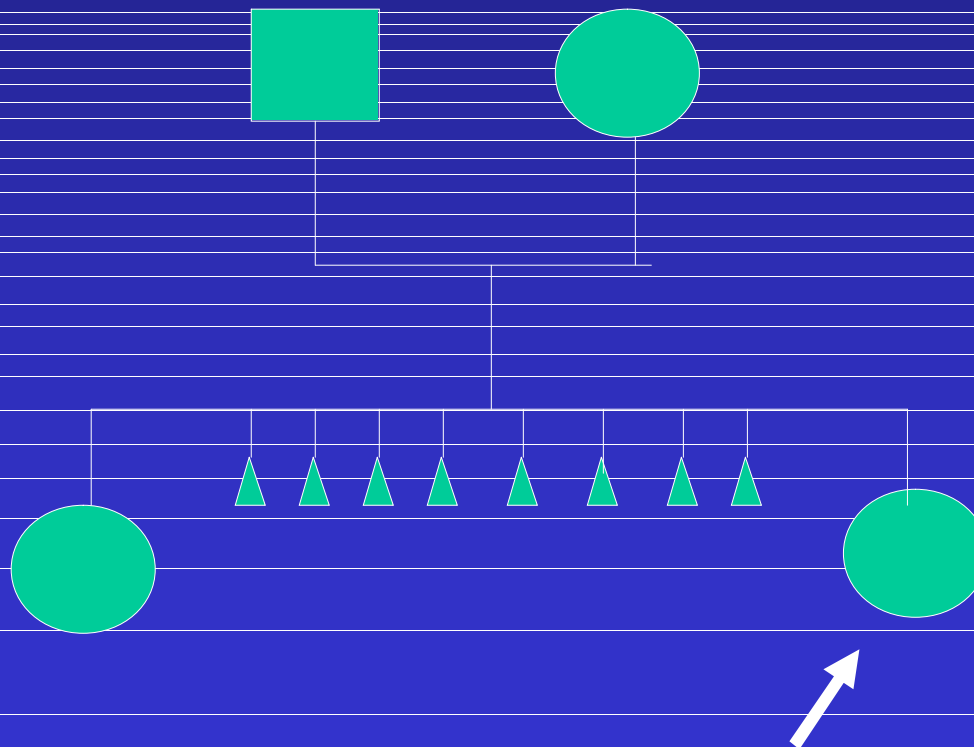
**QX: ca de riñón y tumor indiferenciado de células germinales.**

**CARIOTIPO: 46,XY**

## CASO CLINICO 2

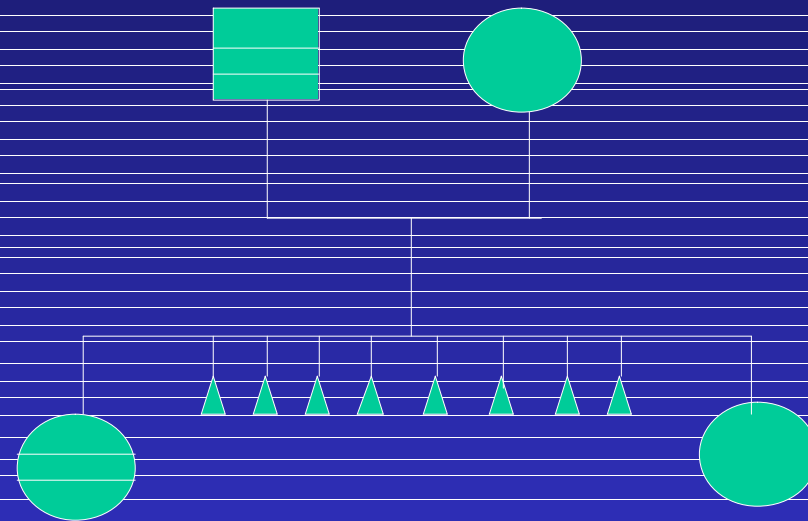
24 años derivada por “amenorrea secundaria y 4to y 5to metacarpianos cortos”

Al realizar genealogía:

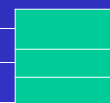


## Al interrogatorio

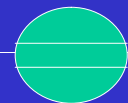
**”Hermana 28 años con amenorrea 2ria y cariotipo anormal y padre con cariotipo anormal del cromosoma 15”**



## Búsqueda de historia clínica:



**Cariotipo : translocación (X,15)**



**Cariotipo: translocación (X,15)**

# Comentarios

- . Historia clínica y árbol genealógico.
- . Considerar **cariotipo** en:
  - . Todas las amenorreas primarias independientemente de la talla.
  - . En mujeres con baja talla, FOP y amenorrea secundaria.
  - . En mujeres con talla normal y amenorrea secundaria, el cariotipo frecuentemente es normal

## **. Sme de Turner :**

- . puede ser línea celular única o mosaicismo**
- . pueden presentar amenorrea 1ria o 2ria**

## **. Deleciones del X:**

- . se relacionan con el fenotipo**
- . suelen presentar menos alteraciones somáticas y funcionales que 45,X**
- . pueden heredarse**

**. Presencia de 46,XY : amenorrea primaria**

**. Causas génicas de amenorrea: no se sugiere aún su evaluación clínica**