

GENETICA

NEWSLETTER

CONCEPTOS Y NOVEDADES EN GINECOLOGIA, OBSTETRICIA Y NEONATOLOGIA

NOVIEMBRE 2001

"Newsletter": el método más eficaz y económico para educación y actualización médica a distancia" (*).

NUMERO 9

Editorial

11th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy

Buenos Aires - 3 al 5 de junio, 2002

En abril de 1999 (1) anunciamos como una "novedad auspiciosa" para los profesionales de nuestro país, la realización en Buenos Aires del XI Congreso Internacional de la especialidad, organizado por la *International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD)*. Ahora esa convocatoria ya es un hecho próximo y a ella concurrirá más de medio centenar de destacados expertos de todas las regiones del mundo.

Resulta redundante señalar la importancia que esta reunión representa para la Argentina desde el punto de vista del avance del conocimiento y su aplicación en los trastornos de la fertilidad, en el diagnóstico, tratamiento y prevención de los defectos congénitos y anomalías del crecimiento y la salud perinatal. Los progresos en este campo han sido

notables en las últimas décadas y no cabe ninguna duda que continuarán ampliándose en el futuro.

Igualmente, la designación de Buenos Aires es un reconocimiento de la comunidad científica internacional a los adelantos registrados en la región y constituye un significativo apoyo a los avances en el diagnóstico y tratamiento prenatal, incluyendo también la prevención de las anomalías del desarrollo fetal en América Latina, además de una oportunidad para todos los que trabajamos en esta área.

Un programa jerarquizado y la presencia de científicos de máximo nivel en el tema representan un estímulo intelectual y humano a los que nos place darles la bienvenida.

Dr. Enrique C. Gadow

Dr. Lucas Otaño

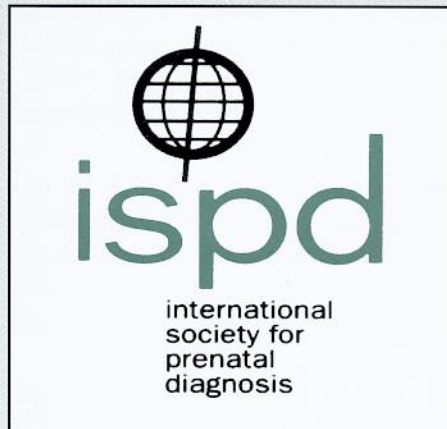
(1) ver *Genetica Newsletter*, N° 6

Programa Científico

Buenos Aires - 3,4 y 5 de junio de 2002

Sheraton Hotel & Convention Center - Buenos Aires, Argentina

- "Screening" prenatal no invasivo.
- Procedimientos de diagnóstico invasivos.
- Diagnóstico preimplantación.
- Estado actual de la terapia fetal.
- Ecografía de defectos fetales frecuentes.
- Diagnóstico y tratamiento prenatal en embarazos múltiples.
- Células fetales en circulación materna.
- Dilemas éticos y legales en el diagnóstico prenatal.
- Ecografía tridimensional: mitos y realidades.



Auspiciado por la
**SOCIEDAD
INTERNACIONAL
DE DIAGNOSTICO
PRENATAL**

- Avances en ecografía y otras tecnologías en imágenes.
- Diagnóstico molecular.
- Citogenética molecular.
- Genética en reproducción asistida.
- Registro de defectos congénitos: prevención con ácido fólico.
- Tratamiento fetal mínimamente invasivo.
- Diagnóstico y tratamiento de infecciones fetales.
- Aspectos psicosociales en diagnóstico y "screening" prenatal.
- Sesión de la "Sociedad Iberoamericana de Diagnóstico

Fecha límite presentación de Resúmenes de trabajos: 15 de abril 2002

(*) *American Journal of Human Genetics* 52: 225 y 53: 1336, 1993.

INVITADOS EXTRANJEROS

Alemania

Eberhard Merz

Australia

Leeanda Wilton

Brasil

Eduardo Isfer

Francisco Mauad

Ieda Maria Orioli

Jorge Rezende Filho

Chile

Waldo Sepulveda

China

Dennis Lo

Dinamarca

John Philip

España

Albert Fortuny

José María Carrera

Manuel Gallo

Fernando Bonilla

Estados Unidos

George Annas

Richard Berkowitz

Diana Bianchi

Farideh Bischoff

David Britt

Jacob Canick

Jeanine Cieslak

Mary D'Alton

Félix de la Cruz

Sherman Elías

David Erickson

Mark Evans

Laird Jackson

Michael Katz

David Ledbetter

Andrés Mejides

Aubrey Milunsky

Santiago Munne

Eugene Pergament

Lawrence Platt

Rubén Quintero

Lisa Shaffer

Lee Schulman

Evelyne Shuster

Joe Leigh Simpson

Ilan Timor-Tritsch

Igna Van den Veyver

Yury Verlinsky

Ronald Wapner

Francia

Yves Ville

Gran Bretaña

Malcolm Ferguson Smith

Nicholas Fisk

Joyce Harper

Carolyn Ogilvie

David Porteous

Charles Rodeck

Nicholas Wald

Italia

Vincenzo Cirigliano

Luca Gianaroli

Umberto Nicolini

Suiza

Wolfgang Holzgreve

Uruguay

Ana Bianchi

Roberto Quadrelli

11th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy

ISPD OFFICERS

Presidente: Malcolm Ferguson-Smith (Gran Bretaña) - Presidente electo: Charles Rodeck (Gran Bretaña) - Secretario: Sherman Elías (Estados Unidos) - Secretario electo: Diana Bianchi (Estados Unidos) - Tesorero: Mark Evans (Estados Unidos) - Tesorero electo: Enrique Gadow (Argentina).

COMITE CIENTIFICO INTERNACIONAL

Diana Bianchi (EEUU), Sherman Elías (EEUU), Mark Evans (EEUU), Albert Fortuny (España), Enrique Gadow (Argentina), Wolfgang Holzgreve (Suiza), Lucas Otaño (Argentina), Charles Rodeck (Gran Bretaña) y Joe Leigh Simpson (EEUU).

COMITE CIENTIFICO REGIONAL

Argentina: Daniel Cafici, Roberto Coco, Primarosa de Chieri, Jorge Hamer, Tetsuji Matayoshi, Mario Palermo, Luis Prudent, José María Sánchez, Liliana Voto y Raúl Winograd. **Brasil:** Roberto Giugliani, Eduardo Isfer, Francisco Mauad y Jorge de Rezende Filho. **Chile:** Waldo Sepúlveda. **Uruguay:** Ana Bianchi y Roberto Quadrelli.

COMITE ORGANIZADOR LOCAL

Horacio Aiello, Alicia Alonso, Enrique Gadow, Adrián Clavelli, Gustavo Lioy, Santiago Lippold, Marcelo Martínez Ferro, Lucas Otaño, Mario Palermo, Mario Sebastiani, Susana Turik y Roberto Votta.

SECRETARIA CIENTIFICA - INFORMES E INSCRIPCION

CEMIC

Sección Genética - Departamento de Ginecología y Obstetricia

Galván 4102 (1431) Buenos Aires, Argentina.

Tel: (54 11) 4546-8228 - Fax: (54 11) 4541- 3790

e-mail:ispd2002@cemic.edu.ar

Visítenos: www.ispdcongress2002.com.ar

Amenorrea: causas genéticas

En la evaluación de pacientes con amenorrea resulta valiosa la búsqueda de una posible etiología genética.

Los mecanismos genéticos de algunas formas de amenorrea tanto primaria como secundaria han sido identificados, lo que contribuye eficazmente al manejo clínico de estas pacientes. A partir de un diagnóstico genético preciso pueden evitarse innecesarias pruebas diagnósticas y realizarse un mejor asesoramiento en relación a la salud y al futuro reproductivo.

Al efectuarse la evaluación básica de la amenorrea deben dosarse en primer lugar los niveles de gonadotrofinas. El hallazgo de niveles bajos de estas hormonas indica que se trata de un hipogonadismo hipogonadotrófico, para el que deben descartarse, en primer lugar, tumores del SNC. Ante niveles repetidamente altos de gonadotrofinas -lo que se asocia a una falla ovárica precoz- existen aspectos genéticos relevantes a considerar.

Citogenética en amenorrea

En las amenorreas primarias se encuentran anomalías de cromosomas en más del 50% de los casos, mientras que en las amenorreas secundarias el porcentaje va del 5 al 10%, cobrando mayor importancia si en el cuadro clínico se asocia una baja talla.

Reviste particular interés el hallazgo de un cariotipo 46,XY en una amenorrea primaria, ya que estas pacientes tienen un riesgo aumentado para desarrollar tumores gonadales.

Ante la sospecha de un síndrome de Turner, la detección de un cariotipo 45,X permite considerar las anomalías somáticas asociadas a esta patología.

Por lo descripto, existe una fuerte indicación de solicitar un cariotipo en sangre periférica ante toda paciente con amenorrea primaria, recomendación que se extiende a pacientes con amenorrea secundaria y talla baja. La indicación sería menos estricta en una mujer con amenorrea secundaria y estatura normal.

Se revisará el motivo de estas recomendaciones.

En las causas genéticas de amenorrea se pueden considerar:

- a) Anomalías de cromosoma
 - *Monosomía del X.*
 - *Alteraciones estructurales del cromosoma X.*
- b) Cromosomas normales
 - *Trastornos monogénicos.*
 - *Cariotipo 46,XY*

Monosomía del X (cariotipo 45, X)

Es la anomalía más frecuente en las amenorreas primarias. Las pacientes presentan defectos somáticos como baja talla, en ocasiones pterigium colli, cubito valgo, hipertelorismo y huesos metacarpianos cortos, dando lugar al denominado síndrome de Turner. Ninguno de estos signos es patognomónico. En cuanto a la función gonadal, el 3% presenta ciclos menstruales regulares, el 5% desarrollo mamario y algunas pacientes pueden ser fértiles.

Sin embargo, la presencia de una línea celular 46,XX (no detectada) debe sospecharse en pacientes fértiles con cariotipo 45,X. En un estudio en mujeres con cariotipo 45, X se han reportado 138 embarazos en 62 pacientes. Se encontró un aumento en la tasa de aborto espontáneo (26%) y muerte intrauterina (7%), mayor número de anomalías congénitas (18%) con un 4% de síndrome de Down y un 10% de 45,X y una

tasa de recién nacidos vivos del 41%.

Después de 45,X el mosaicismo 45,X/46,XX es el más frecuente. Estas pacientes desarrollan menos anomalías somáticas, pueden menstruar (10-15%), ser fértiles y no siempre presentan baja estatura.

En las pacientes cuyo cariotipo involucra un mosaicismo con el cromosoma Y, (45,X/46,XY) no se han notificado menstruaciones espontáneas y tienen riesgo aumentado de desarrollar tumores gonadales.

Los trastornos cardíacos y renales son frecuentes en pacientes con monosomía del X. Por ecocardiografía se ha diagnosticado la presencia de valvulopatías con una frecuencia de 25-30%, un 10% de coartación de aorta y un 10% de dilatación de la raíz de la aorta en relación con síndrome de Turner. Asimismo, la presencia de anomalías renales es del 30 al 35%, aunque la mayoría no presenta relevancia clínica.

Existen tratamientos con hormona de crecimiento para lograr una estatura mayor y con terapia de reemplazo estrogénica para prevenir las consecuencias del hipostrogenismo, como la osteoporosis temprana.

Anomalías estructurales del cromosoma X

Las deleciones (pérdida de material) del cromosoma X pueden producir falla ovárica. A grandes rasgos, las pacientes portadoras de esta alteración son más altas y presentan menos estigmas somáticos que las pacientes con Turner.

La probabilidad de transmitir el cromosoma X delecionado a sus hijas mujeres es de un 50% y se describe que la falla ovárica se desarrolla en forma más precoz en generaciones subsiguientes.

El análisis de las alteraciones estructurales del cromosoma X posee interés en la práctica clínica ya que puede relacionarse con el fenotipo. Los determinantes ováricos y de la estatura están presentes tanto en el brazo corto como en el brazo largo del cromosoma X.

Según el tipo de deleción se describe:

- Las deleciones proximales a la banda Xp21 del brazo corto y las proximales a la banda Xq25 poseen en general, cintillas fibrosas reemplazando los ovarios e infantilismo sexual.
- Las deleciones más distales del brazo corto y brazo largo (Xp21 y Xq24) se asocian en general a un fenotipo menos severo.
- Los isocromosomas del brazo largo del X presentan casi invariablemente baja estatura y falla ovárica, con estigmas menos severos que los de Turner.
- Las pacientes con cromosomas X en anillo casi en el 100% también presentan baja estatura pero un 30% presenta menstruaciones espontáneas.
- Las translocaciones X-autosoma, según el sitio de corte, pueden presentar falla ovárica, más aún si ésta ocurre entre Xp13 y Xp26 (región crítica).
- Los hombres portadores de una translocación balanceada X-autosoma, con una ruptura en la región crítica, suelen ser estériles.

Cariotipo 46,XY

Cuando los cromosomas son normales, puede encontrarse un cariotipo 46,XY. Ante este hallazgo existen dos entidades caracterizadas:

Síndrome de Swyer. Estas pacientes presentan fenotipo femenino y amenorrea primaria. En cuanto a sus genitales internos, poseen útero y vagina y cintillas no funcionales como gonadas. El 20 a 25% desarrolla gonadoblastomas y tumores de células germinales. Con respecto a la etiología, se ha identificado el gen responsable de la patología (que se encuentra en el cromosoma X) y la herencia es recesiva ligada al X.

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos. También presentan fenotipo femenino y amenorrea primaria. No poseen útero y la vagina es corta y finaliza en un fondo de saco. Tienen testículos intraabdominales o inguinales con riesgo aumentado de desarrollar tumores. Por otro lado, el vello pubiano y axilar es ausente o escaso y los caracteres sexuales secundarios son normales.

La herencia es recesiva ligada al X. El síndrome puede ser parcial o completo. En los casos más leves presentan fenotipo masculino y esterilidad.

Enfermedades génicas

Existen causas conocidas de amenorrea por trastornos monogénicos pero el diagnóstico clínico de los diferentes síndromes todavía se encuentra en fase de investigación.

Algunos ejemplos: la resistencia a FSH -que se produce por una mutación en el receptor de FSH- y la resistencia a LH -por un mecanismo similar- son dos de las patologías identificadas. Ambas son autosómicas recesivas.

Hipogonadismo hipogonadotrófico

En la práctica clínica actual, la posibilidad de evaluación del

hipogonadismo hipogonadotrófico de causa genética es limitada. En general, no se requiere análisis cromosómico ya que las anomalías de cromosomas suelen producir hipogonadismo hipogonadotrófico.

Existen algunos trastornos pituitarios raros, autosómicos recesivos (como déficit aislado de FSH) y algunos genes localizados en autosomas que producirían en mujeres un síndrome similar al Kalmann.

Por lo demás, se trata de entidades en estudio para su mejor caracterización.

Aspectos genéticos de amenorrea

En resumen: considerar cariotipo en:

- toda amenorrea primaria, independiente de la altura.
- pacientes con baja estatura, falla ovárica y amenorrea secundaria para excluir monosomía o anomalías estructurales del cromosoma X.

El síndrome de Turner puede tener línea celular pura o mosaicismo, presentar desde amenorrea primaria, amenorrea secundaria hasta embarazo, además de diferentes anomalías somáticas.

Las deleciones del cromosoma X pueden asociarse con el fenotipo, suelen tener menos alteraciones somáticas y funcionales que las 45,X y pueden ser heredadas.

Mujeres con cariotipo 46,XY presentan amenorrea primaria (síndrome de insensibilidad a los andrógenos o síndrome de Swyer).

Existen causas conocida de amenorrea por trastornos monogénicos pero el diagnóstico clínico de los diferentes síndromes todavía se encuentra en fase de investigación.

Florencia Petracchi.

La bibliografía se halla a disposición de cualquier consulta

EDITORIAL

CEMIC
Sección Genética
Departamento de Ginecología y
Obstetricia
Instituto Universitario CEMIC -
Hospital Asociado.
Facultad de Medicina - UBA.

- GENETICA CLINICA Y REPRODUCCION.
- CITOGENETICA Y GENETICA MOLECULAR.
- DISMORFOLOGIA.
- GENETICA POBLACIONAL.

Secretaría de Redacción:
Julia Raggi

Dirección Postal: "Newsletter"
Sección Genética, Galván 4102
(1431) Buenos Aires - Argentina
Tel.: 4546-8248
Fax: 4541-3790

Todos los derechos reservados.

Registro de la Propiedad Intelectual:
en trámite.

GENETICA

CONCEPTOS Y NOVEDADES EN GINECOLOGIA, OBSTETRICIA Y NEONATOLOGIA

NEWSLETTER