

# Reporte de un caso: Deleción de Xq22 como causa de falla ovárica prematura: embarazo por ovodonación.

Patricia Roxana Perfumo, <sup>(1;2)</sup> Alejandra Hallberg, <sup>(2)</sup> Claudia Brignardello <sup>(2)</sup>

<sup>1</sup> Cátedra de Ginecología Universidad Nacional de Rosario

<sup>2</sup> PROAR (Programa de Asistencia Reproductiva de Rosario)

## Introducción

Las alteraciones numéricas y estructurales del cromosoma X afectan el pool folicular de la gónada femenina conduciendo a la amenorrea primaria o falla ovárica prematura (FOP).

Dentro de las alteraciones estructurales, la deleción, consiste en la pérdida de un fragmento del material cromosómico debido a un defecto en la recombinación meiótica. La recombinación entre dos cromosomas mal apareados o dos cromátides mal alineadas, conocido como entrecruzamiento desigual conduce a la duplicación o a la deleción del material genético en la gámeto. Si el fragmento delecionado conserva el centrómero, podrá ser transmitido a la descendencia por que el mismo le permitirá desplazarse durante la división celular. Pero si por el contrario no tiene centrómero se perderá el material genético.

La importancia clínica de la deleción dependerá de:

- Los genes que involucra el fragmento delecionado.
- De la presencia o ausencia del centrómero en el fragmento delecionado.

Es conocido que las mujeres presentan un par de cromosomas sexuales X(46XX), de los cuales uno permanece activo (no metilado) y otro inactivo (metilado). Esta inactivación ocurre en la embriogénesis temprana (alrededor del día 14) y el proceso es aleatorio en la selección del cromosoma materno o paterno, es decir tanto la X materna como la paterna se pueden inactivar con igual probabilidad. La inactivación ocurre en las células somáticas, mientras

que en los ovocitos ambos cromosomas X son activos.

Para el correcto funcionamiento del ovario y la ovogénesis se requiere la presencia de dos cromosomas X intactos, aunque uno aleatoriamente permanezca inactivo en las células somáticas (Lyon ME,1961; Singh R y Carr D, 1996).

Se han identificado numerosos genes localizados en el cromosoma X que intervienen en el desarrollo del ovario: **Gen FOP1, Gen FOP2, DIAPH2**.

Según la localización de la pérdida del material genético en el cromosoma X será distinta la expresión clínica:

- Pérdidas en el brazo corto del X se asocian a alteraciones en menos de la talla.
- Pérdidas en el brazo largo del X se asocia con falla ovárica expresada como amenorrea primaria o FOP (Sarto 1973;Therman 1990).

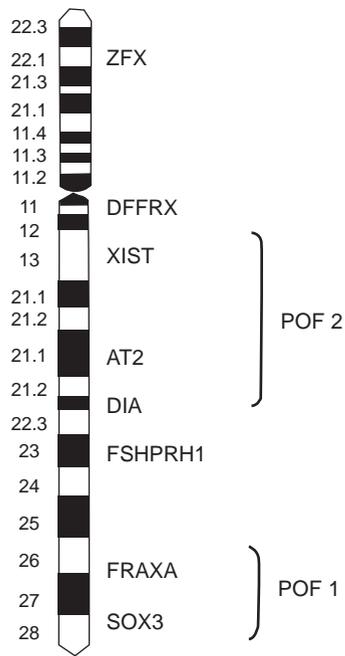
Sarto y colaboradores reconocen dentro del cromosoma X una zona llamada región crítica que comprende el intervalo entre el Xq13-Xq26, que debe estar intacta en ambos cromosomas para el correcto desarrollo de la función ovárica (Sarto, 1973; Anastasi J, 1998).

Hay dos loci dentro del brazo Xq involucrados en la función ovárica. (figura 1).

**1-Gen FOP1**, localizados en locus Xq21,3-q27 o Xq26,1 –q27 (Krauss C ycol,1987).

**2- Gen FOP2**, de origen paterno, localizado en locus Xq13,3-q21,1 (Powell C ycol,1994).

También se identificó en el Xq22 el **Gen DIAPH2** (homólogo al gen *Drosophila diaphanous*(Brone S y col, 1998) que se lo vincula con división celular folicular y la



**Fig.1** Genes del cromosoma X candidatos para la falla ovárica prematura. (Davison RM y col ,1999)

ovogénesis (Marozzi A y col, 2000; Bione S y col, 1998). En humanos, mutaciones del gen DIA interfieren en los mecanismos que lideran el desarrollo celular del folículo (Davison R1999).

La delección del gen Xq27,3 está implicada en la mutación del X- frágil que se ha asociado a FOP (Schwat C,1994).

### Reporte del Caso

Paciente de 29 años que consultó al servicio de Reproducción Humana de la Cátedra de Ginecología de la Universidad Nacional de Rosario (Hospital Provincial del Centenario) por esterilidad y amenorrea secundaria de 1 año de evolución. Había tenido su menarca a los 11 años y presentó ciclo menstruales irregulares hasta los 14 años donde inició relaciones sexuales y se le indicó la toma de anovulatorios orales como método anticonceptivo y para regularizar sus ciclos. A los 28 años suspendió la anticoncepción y no recuperó sus ciclos menstruales.

El examen físico mostraba una talla de 157 cm, peso de 55 kilos y un BMI 22.

Desarrollo mamario grado IV de Tanner.

Desarrollo vello pubiano grado IV de Tanner.

No presentaba estigmas turnerianos. La prueba de progesterona fue negativa.

Se solicitó dosaje de gonadotropinas y estradiol que informaron estos valores: FSH 72 UI/l, LH 24,30 UI/l, estradiol 8,20pg%.

Frente a una amenorrea hipergonadotrófica se reiteró el dosaje de gonadotropinas repitiéndose los resultados anteriores: FSH 83,4UI/l,

LH 26,4UI/l, estradiol 20 pg%

Se confirmó el diagnóstico de FALLA OVÁRICA PREMATURA.

Con el objetivo de identificar su etiología se solicitó laboratorio para pesquisar causas inmunológicas, cariotipo y ecografía pelviana.

Se agregó una densitometría de radio para investigar masa ósea.

### Cariotipo

Diagnóstico citogenético: el análisis citogenético de la población celular citada demostró una línea celular única, diploide de número modal  $2n = 46$  con complemento sexual X, del X(q22).

**Cariotipo: 46, X,del (X) (q22).**

## Ecografía Pelviana

Informe: útero AVF de 52x22x32 mm de diámetros. Ovarios de 15 mm.

## Laboratorio

Los resultados arrojaron:

**Anticuerpos anti peroxidasa reactivos (relación de positividad 3,4) antimicrosomaes reactivo (dilución 1/400.)** y antitiroglobulinas negativos.

Anticuerpos antiovario negativo

**Anticuerpos antinucleares totales factor antinuclear (método inmunofluorescencia indirecta) reactivo dilución 1/40.**

Reacción látex negativa.

Proteína c reactiva negativa.

Reacción de Rose Ragan negativo.

## Densitometría Mineral Ósea

Densitometría mineral ósea de radio 0,439gr / cm<sup>2</sup>. T-Score -0,8 (Normal para un adulto joven).

## Procedimiento de Reproducción Asistida

Se realizó Fertilización Asistida (ICSI) con óvulos obtenidos de donante pura y semen del esposo de la paciente con parámetros normales. Fertilizaron 4 ovocitos que se criopreservaron en estado de pronúcleo. No se transfirió en fresco por cuestiones relacionadas a la salud de la paciente que tuvo que ser intervenida por litiasis biliar en el momento de la donación de ovocitos.

Restablecida del postoperatorio luego de 2 meses, se comenzó la preparación endometrial con dosis crecientes de 2 a 6 mg de 17 beta estradiol durante 11 días agregando 600mg / día de Progesterona natural micronizada. Se descongelaron los 4 embriones 24 hs. previas a la transferencia (uno de los cuales se lisó).

Se realizó transferencia bajo guía ecográfica de 3 embriones de 4 células grado III con un endometrio de 10,2 mm tipo II.

A los 12 días postransferencia se dosó subunidad b HCG, que evolucionó de 20-120 a 700 U/l a días alternos.

Una ecografía transvaginal realizada a las 5 semanas de amenorrea informó gestación doble y vital. En la actualidad cursa

un embarazo gemelar bianmótico bicorial de 17 semanas sin complicaciones.

## Comentarios finales

La FALLA OVARICA PREMATURA (FOP) es un desorden caracterizado por el cese de la función ovárica y por niveles elevados de gonadotrofinas antes de los 40 años de edad. En la presente se describe un caso de FOP por deleción de cromosoma Xq22 diagnosticado en un hospital público de la ciudad de Rosario (dependencia de la cátedra de Ginecología de Universidad Nacional de Rosario) que logró el embarazo en el primer intento de ovodonación realizado con la asistencia de PROAR (Programa de Asistencia Reproductiva de Rosario).

Las alteraciones genéticas se encuentran dentro de las causas de FOP.

De ellas la mayoría son mosaicos y deleciones del X (Santoro N, 2001).

La alteración del pool folicular se puede deber a dos mecanismos (Kaipia A ycol, 1997).

a) DEPLECIÓN FOLICULAR: debido a un defecto en la migración de las células germinales desde el saco vitelino a la cresta gonadal. Esta situación se presenta en

- disgenesia gonadal pura.
- aplasia / hipoplasia tímica.
- idiopática.

b) ATRESIA FOLICULAR ACELERADA: Se relaciona con alteraciones del cromosoma X

- Síndrome de Turner.
- Mosaico.
- Deleciones del X.

La alteración del pool folicular se produce por una aceleración de los mecanismos de atresia y apoptosis vinculado con la información genética contenida en la fracción delecionada o ausente de X.

La autoinmunidad se asocia con frecuencia al FOP, especialmente al Síndrome de Falla Poliglandular Autoinmune con anticuerpos antitiroideos y antiadrenales positivos (Santoro N, 2001) En esta paciente encontramos autoinmunidad tiroidea positiva.

La frecuencia de FOP es extremadamente escasa (1% en mujeres menores de 40 años y 0,3% en menores de 30 años) Aún su baja prevalencia esta patología presenta una gran importancia por la repercusión psicofísica que conlleva para la paciente afectada ya que en estas pacientes con amenorreas hipergonadotróficas la única chance de lograr un embarazo es la donación de gametas.

Es por eso que como comentario final queremos reflexionar que ante una paciente joven con antecedentes familiares de FOP se debe sospechar e investigar esta patología para que frente al deseo de maternidad no la sorprenda una búsqueda infructuosa del embarazo.

Nota: agradecemos particularmente a las Dras. Liliana Kreimann y Verónica Lucerini que nos permitieron arribar al diagnóstico genético.

### **Bibliografía**

1. Anastasi J "Premature ovarian failure: an update". *Fert Steril* 1998; 70(1):1-15.
2. Bione S y col "A human homologue of the *Drosophila melanogaster* diaphanous gene is disrupted in a patient with premature failure". *Am J Hum Genet* 1998; 62: 533-541.
3. Davison Rina y col . "The X chromosome and ovarian failure" *Clinical Endocrinol* 1999; 51,673-679.
4. Kaipia A y Hsueh A "Regulation of ovarian follicle atresia". *Ann Rev Physiol* 1997; 59: 349-363.
5. Krauss C y col "Familial Premature failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome". *N Eng J Med* 1987; 317:125-131.
6. Lyon ME "Mechanisms and evolutionary origin of variable x-chromosome activity in mammals". *Proc R Soc Lond B* 1961; 187:243-268.
7. Marozzi A y col "Molecular definition of Xq common deleted region in patients affected by premature ovarian failure" *Hum Genet* 2000; Oct 107(4) : 304-11
8. Powell C y col "Molecular and cytogenetic studies of an X autosome translocation in patient with premature ovarian failure and review of literature" *Am J Med Genet* 1994; 52:19-26.
9. Santoro N "Research on the mechanisms of premature ovarian failure" *J Soc Gynecol Invest* 2001; Jan-Feb;8 (1 suppl Proceedings :S10-2).
10. Singh R ,Carr D "The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses" *Anat Rec* 1996; 155: 369-38.
11. Schwartz C y col "Obstetrical and Gynecological complications in fragile X : a multicenter study carriers" " *Am J Med Genet* 1994; 51:400-2.