

TRANSTORNOS AUTOSOMICOS



SINDROME DE DOWN

principal causa genética de retraso mental moderado.

PROBLEMAS PRINCIPALES

Retraso mental

Es un trastorno genético ocasionado cuando una división celular anormal produce material genético adicional del cromosoma 21.

FENOTIPO

Hipotimias, al igual características faciales, baja estatura, bronquicefalia, cuello corto, boca abierta, manos cortas y anchas, meñique incurvado

SUPERVIVENCIA PRENATAL Y POSNATAL

En todas las edades maternas se producen pérdidas fetales entre las semanas 11 y 16. Es probable que sólo el 20-25% de

los embriones con trisomía 21 sobrevivan hasta el nacimiento. Entre los embriones con este síndrome los que tienen menos posibilidades de sobrevivir son los que tienen miocardiopatía. Cerca del 4% de pacientes con este síndrome presentan 41 cromosomas y alrededor del 95% presentan anomalías en el cromosoma 21.

ETIOLOGIA

el gameto anormal se origina durante la meiosis I materna sugiere que la causa subyacente está relacionada con ese proceso meiótico con síndrome de Down puede situarse 35 o 40 años atrás, cuando la madre del niño era un feto cuyos ovocitos primarios estaban en la profase de la primera división meiótica. La comprensión de la no disyunción del cromosoma 21 y del efecto de la edad materna sigue siendo difícil.

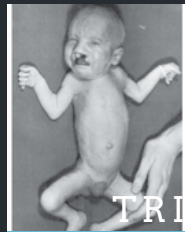
RIESGO

El síndrome de Down puede detectarse antes del nacimiento mediante el análisis citogenético o la aplicación de hibridación genómica comparativa. El riesgo de que el feto tenga síndrome de Down supera el riesgo de que se produzca un aborto a consecuencia de la amniocentesis o de la biopsia de las vellosidades coriales realizadas para obtener tejido fetal para el análisis cromosómico. El riesgo comienza a aumentar cuando la madre tiene alrededor de los 30 años y alcanza la proporción de 1/25 en el grupo de madres de edad más avanzada. El riesgo de recurrencia de la trisomía 21 y de otras trisomías autosómicas tras el nacimiento de un niño con alguna de ellas es de alrededor del 1%. En madres menores de 30 años el riesgo es cercano al 1,4%.

TRANSTORNOS AUTOSOMICOS



TRISOMIA 18



TRISOMIA 13



SINDROME DEL MAULLIDO DEL GATO

SINDROME DE SMITH- MAGENIS

RASGOS

Retraso mental. problemas de crecimiento, mal formaciones cardiacas , hipertonia, orejas mal formadas, esternon corto, pies con configuracion mecedor, uñas hipoplasicas

INCIDENCIA

en nacidos vivos es de alrededor de 1/7.500
La incidencia en el momento de la fecundación es mucho más elevada, pero alrededor del 95% de los embriones con trisomía 18 es abortado de manera espontánea.

RASGOS

Retraso del crecimiento, malfomarciones. arrinencefalia y holoproncefalia, orejas mal formadas, labio leporino, paladar hendido, manos y pies muestras polidactila postaxial
Los individuos de sexo masculino, útero bicorne y ovarios hipoplásicos en los de sexo femenino y riñones poliquisticos.

en el que se produce una deleción terminal o intersticial del brazo corto del cromosoma 5. lo padecen solo el 1% de la poblacion

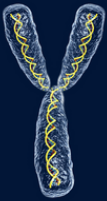
CARACTERISTICAS

microcefalia, hipertelorismo, pliegues epicánticos, orejas de implantación baja, a veces con apéndices preauriculares, y micrognatia. Otros problemas son el retraso mental grave y las malformaciones cardiacas
Muchos de los hallazgos clínicos parecen ser debidos a haploinsuficiencia respecto a uno o varios genes contenidos en la banda 5p15.2, y el fenotipo distintivo del llanto en forma de maullido de gato parece ser debido a la deleción de uno o varios genes en una pequeña región de la banda 5p15.3.

un trastorno que, por lo general, es esporádico y que se caracteriza por múltiples anomalías congénitas y retraso mental.

La recombinación desequilibrada entre grandes bloques de secuencias repetitivas fl anqueantes que son idénticas en casi un 99% da lugar a la deleción SSM, del(17)(p11.2p11.2), así como también a la duplicación recíproca dup(17)(p11.2p11.2), que se observa en los pacientes con un fenotipo neuroconductual más leve

CROMOSOMAS SEXUALES Y SUS ANOMALIAS



CROMOSOMA Y

Los segmentos que se aparean constituyen la región pseudoautosómica de los cromosomas X e Y, llamada así porque estas secuencias son homólogas y sufren recombinación en meiosis I, como las parejas de autosomas segmento pseudoautosómico más pequeño que se localiza en los extremos de Xq e Yq.

En comparación con el cromosoma X y con los autosomas, el cromosoma Y es relativamente pobre en genes; se estima que contiene menos de 50 genes

SISTEMA REPRODUCTIVO

En la actualidad se acepta que la diferenciación en ovario o testículo está determinada por la acción coordinada y secuencial de varios genes que normalmente inducen el desarrollo de un ovario cuando no hay cromosoma Y o de un testículo cuando sí lo hay

En presencia de un cromosoma Y, el tejido medular forma testículos con túbulos seminíferos y células de Leydig que, con la estimulación de la hormona gonadotropina coriónica humana producida por la placenta, son capaces de segregar andrógenos. Si no existe cromosoma Y, la gónada formará un ovario, comenzando alrededor de la semana 8 de gestación y continuando durante varias semanas; la corteza se desarrolla, la médula involuciona y las ovogonias se empiezan a desarrollar dentro de los folículos

GEN DETERMINANTE DEL TESTICULO

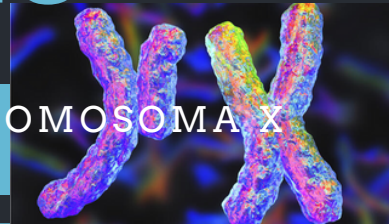
A lo largo de los tres últimos decenios se han utilizado diferentes delecciones de la región pseudoautosómica y de la región sexual del cromosoma Y en individuos con inversión sexual para cartografiar en Yp la localización precisa de la región determinante de testículo primario

Los hombres 46,XY son fenotípicamente hombres con un cariotipo 46,XY que en general lleva alguna secuencia de Y translocada en el brazo corto del X. D

MUJERES

mujeres fenotípicamente femeninas con cariotipo 46,XX ha perdido la región determinante del testículo existente en el cromosoma Y.

El gen SRY (región determinante del sexo en el cromosoma Y; sex-determining region on the Y), que se localiza cerca del límite pseudoautosómico del cromosoma Y, está presente en muchos hombres 46,XY y está deletado o mutado en cierta proporción de mujeres 46,XX, lo que implica al gen SRY en la determinación sexual masculina



CROMOSOMA X

La aneuploidía del cromosoma X es una de las anomalías citogenéticas

La relativa tolerancia del cariotipo humano a las alteraciones del cromosoma X puede explicarse en términos de la inactivación del cromosoma X, el proceso a través del cual la mayor parte de los genes de uno de los dos cromosomas X femeninos es silenciada epigenéticamente y no genera ningún producto

CARACTERISTICAS CROMOSOMICAS DE LA INACTIVACION DEL CROMOSOMA X

Inactivación de la mayor parte de los genes ligados a X en el cromosoma X inactivo

- Selección aleatoria de uno de los dos cromosomas X en las células de la mujer • X inactivo:

Heterocromático (corpúsculo de Barr) Duplicación tardía en la fase S Expresa el RNA de XIST Asociado a modificaciones en la histona macroH2A en la cromatina

RETRASO MENTAL

La incidencia global de retraso mental ligado al X se ha estimado en 1/500-1.000 nacidos vivos.

En una evaluación inicial de estos individuos está indicado un detallado análisis cromosómico para descartar una anomalía citogenética evidente como, por ejemplo, una delección.

TRANSTORNO DEL DESARROLLO Y GONADA SEXUAL

DISGENESIA GONADAL

DESARROLLO Y MANTENIMIENTO DEL OVARIO

SEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO

SEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO

El gen DAX1, localizado en Xp21.3, codifica un factor de transcripción sensible a dosis que desempeña un papel en la determinación del sexo gonadal, lo que implica una interacción estrechamente regulada entre DAX1 y SRY.

Un exceso de SRY en un momento crítico del desarrollo origina la formación de testículo, mientras que un exceso de DAX1 a consecuencia de la duplicación del gen puede anular la función normal determinante de testículos del SRY, produciéndose el desarrollo de ovarios.

DISPLASIA COMPOMELICA

es un trastorno autosómico dominante con malformaciones del hueso y del cartílago que suelen ser letales.

En ausencia de una copia del gen SOX9, los testículos no se forman y se sigue la vía ovárica por defecto. Es interesante que la duplicación del SOX9 puede ocasionar inversión sexual XX, lo que sugiere que la sobreproducción de SOX9, aun en ausencia de SRY, puede iniciar la formación de testículos.

Desde hace tiempo se considera que para el mantenimiento del ovario son necesarios dos cromosomas X, dado que las mujeres 45,X se caracterizan por una pérdida de células germinales con degeneración de los ovocitos y disgenesia ovárica, a pesar de que durante su etapa intrauterina muestran un inicio normal del desarrollo del ovario.

En casos familiares de insuficiencia ovárica prematura y en formas mendelianas de disgenesia gonadal 46,XX se han implicado varios genes específicos. Por ejemplo, en las pacientes con síndrome de blefarofimosis/ptosis/epicantho inverso (BPES, blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus) se han detectado mutaciones en el gen FOXL2.

Las mujeres pseudohermafroditas tienen cariotipos 46,XX con tejido ovárico normal, pero con genitales externos ambiguos o masculinos.

En general, el desarrollo ambiguo de los conductos genitales y de los genitales externos siempre debe ser evaluado citogenéticamente, con los objetivos de determinar la constitución cromosómica sexual del paciente y de identificar las posibles alteraciones cromosómicas asociadas a menudo a las gónadas disgenéticas.

El pseudohermafroditismo femenino se debe en general a una hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

El desarrollo ovárico es normal, pero una producción excesiva de andrógenos causa masculinización de los genitales externos, con aumento de tamaño del clítoris y fusión de los labios con formación de una estructura parecida a un escroto.

DIAGNOSTICO

en una simple muestra de sangre del talón coagulada en papel de filtro.

TRATAMIENTO

quirúrgico y psicosocial.

Las causas de pseudohermafroditismo en individuos 46,XY incluyen, además de los trastornos de la formación de los testículos durante el desarrollo embrionario, las anomalías de las gonadotropinas.

En el pseudohermafroditismo masculino las gónadas son exclusivamente testículos, pero los conductos genitales y los genitales externos están incompletamente masculinizados.

Además de las mutaciones o deleciones de cualquiera de los genes implicados en la determinación y diferenciación de los testículos, ya expuestas.

Otro trastorno bien estudiado es un síndrome ligado al X conocido como síndrome de insensibilidad androgénica (antes denominado feminización testicular). En este trastorno las personas afectadas son cromosómicamente masculinas (cariotipo 46,XY), pero presentan genitales externos femeninos y en apariencia normales, aunque tienen una vagina ciega o en fondo de saco y carecen de útero y trompas.