



GENETICA

MEDICINA HUMANA

TRASTORNOS AUTOSÓMICOS



Hay únicamente tres trastornos cromosómicos bien definidos que no son mosaicos, que son compatibles con la supervivencia posnatal y que consisten en una trisomía de un autosoma completo: la trisomía 21 (síndrome de Down), la trisomía 18 y la trisomía 13.

Síndrome de Down

El síndrome de Down o trisomía 21 es, con mucha diferencia, el trastorno cromosómico más frecuente y mejor conocido, así como la principal causa genética de retraso mental moderado. Alrededor de uno de cada 800 niños nace con síndrome de Down, y entre los recién nacidos o fetos de gestantes de 35 o más años de edad la incidencia es mucho mayor.



TRISOMÍA 18

Los rasgos de la trisomía 18 siempre incluyen retraso mental y problemas de crecimiento y, a menudo, también malformaciones cardíacas graves. Un hallazgo típico es la hipertonia. La cabeza tiene un occipital prominente y la mandíbula está retraída. Las orejas son de implantación baja y malformadas.

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. La supervivencia posnatal también es escasa, y es muy rara la supervivencia más allá de unos pocos meses. Al menos el 60% de los pacientes son mujeres, quizás debido a su mayor supervivencia



TRISOMÍA 13

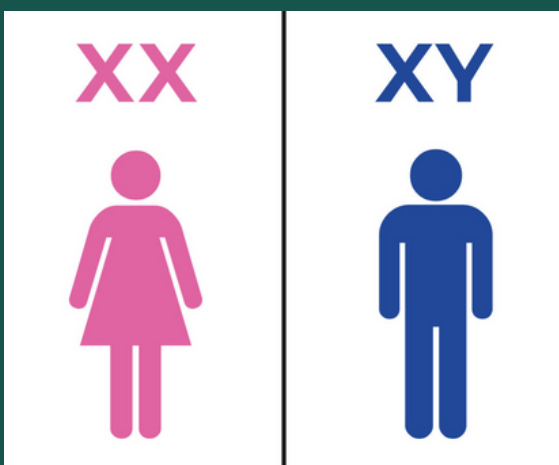
La trisomía 13 cursa con retraso del crecimiento y retraso mental grave, acompañados de malformaciones importantes del sistema nervioso central, como arrinencefalia y holoprosencefalia. La frente es inclinada, se observa microcefalia, las suturas están abiertas y puede haber microftalmia, coloboma del iris e, incluso, ausencia de los ojos. Las orejas están malformadas. Los pacientes suelen presentar labio leporino y paladar hendido.



GENETICA

MEDICINA HUMANA

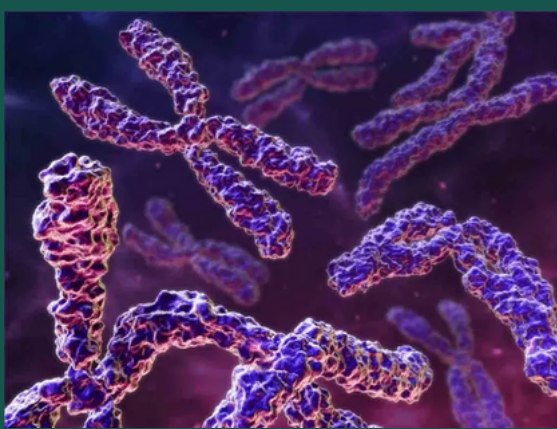
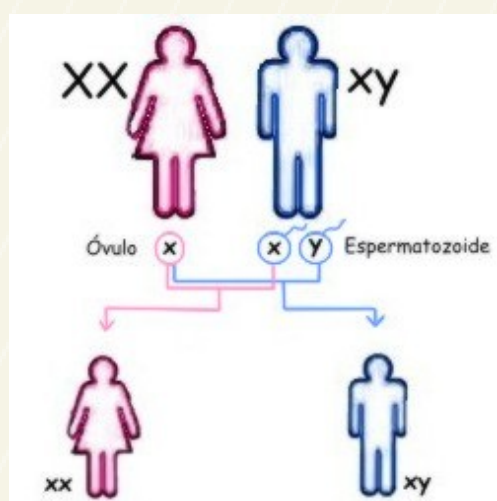
LOS CROMOSOMAS SEXUALES Y SUS ANOMALÍAS



Los cromosomas X e Y han atraído siempre el interés porque difieren entre los sexos, tienen su propio modelo de herencia y están implicados en la determinación del sexo. Estructuralmente son muy diferentes y están sujetos a distintas formas de regulación genética.

BASE CROMOSÓMICA DE LA DETERMINACIÓN SEXUAL

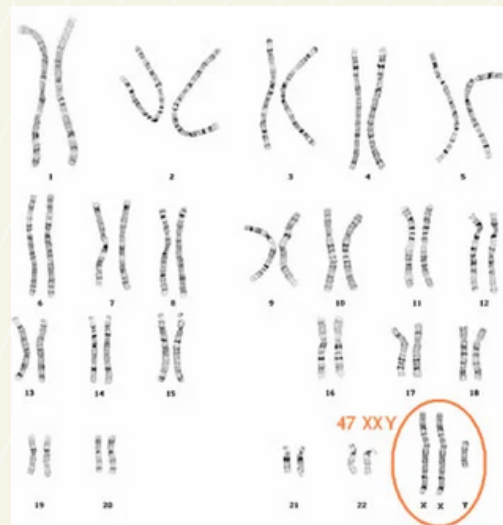
La diferencia en la constitución cromosómica sexual de las células normales de los hombres y las mujeres se conoce desde hace más de 50 años. La base fundamental del sistema XX/XY para la determinación del sexo se conoció poco tiempo después de que fuera posible el análisis citogenético.



ANOMALÍAS CITOGENÉTICAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Las anomalías de los cromosomas sexuales, al igual que las de los autosomas, pueden ser numéricas o estructurales, y pueden estar presentes en todas las células o en forma de mosaico.

La aneuploidía de los cromosomas X e Y es relativamente frecuente y las anomalías de los cromosomas sexuales son uno de los trastornos genéticos humanos más comunes, con una incidencia global de uno de cada 400-500 nacimientos.



SÍNDROME DE KLINEFELTER (47,XXY)

El fenotipo del síndrome de Klinefelter, la primera anomalía descrita de los cromosomas sexuales. Los pacientes son altos y delgados y tienen las piernas largas en relación con el resto del cuerpo. Parecen físicamente normales hasta la pubertad, cuando se hacen evidentes signos de hipogonadismo, la pubertad se produce a una edad normal, pero los testículos son pequeños y los caracteres sexuales secundarios permanecen infradesarrollados.



GENETICA

MEDICINA HUMANA

SÍNDROME 47,XYY

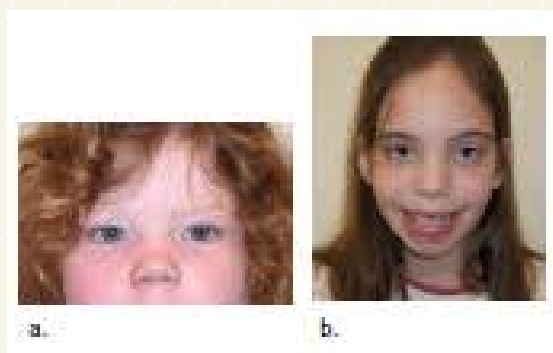


La incidencia del cariotipo 47,XYY entre los nacidos vivos de sexo masculino es de alrededor de 1 por cada 1.000.

Esta constitución cromosómica no se asocia con un determinado fenotipo anormal y los hombres con este cariotipo no pueden distinguirse de los hombres normales 46,XY por ningún tipo de rasgo físico o de comportamiento.

TRISOMÍA X (47,XXX)

La trisomía X aparece en una de cada 1.000 recién nacidas. Aunque son algo más altas que la media, las mujeres con trisomía X no tienen un fenotipo anormal. Algunos casos se detectan en clínicas de infertilidad, pero probablemente la mayoría pasan desapercibidas. En estudios de seguimiento se ha demostrado que las mujeres XXX presentan los cambios puberales a una edad apropiada y que en general son fértiles, aunque con un riesgo algo incrementado de tener descendencia cromosómicamente anormal.

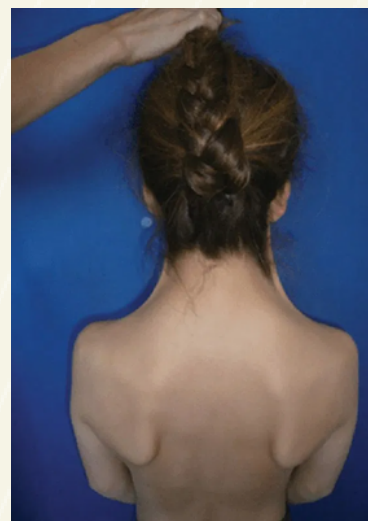


SÍNDROME DE TURNER (45,X Y VARIANTES)



El síndrome de Turner es mucho menos frecuente que otras aneuploidías de los cromosomas sexuales. La constitución cromosómica más frecuente en el síndrome de Turner es 45,X (que algunas veces se encuentra escrita, de forma incorrecta, 45,XO), que carece de un segundo cromosoma sexual. La inteligencia de estas pacientes se suele considerar normal, aunque alrededor del 10% muestra un retraso significativo del desarrollo que obliga a una educación especial.

Como consecuencia de ello, el CI no verbal es significativamente más bajo que el verbal y muchas pacientes precisan apoyo educativo, sobre todo en matemáticas. Las pacientes con síndrome de Turner tienen un elevado riesgo de alteraciones en el ajuste social.



TRASTORNOS DEL DESARROLLO GONADAL Y SEXUAL



Disgenesia gonada

Un detallado análisis de un subgrupo de mujeres 46,XY con inversión sexual en las que el gen SRY no estaba deletado ni mutado, reveló una duplicación de una porción del brazo corto del cromosoma X. 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.



GENETICA

MEDICINA HUMANA

DISPLASIA CAMPOMÉLICA



Debida a mutaciones en el gen SOX9 del cromosoma 17q, es un trastorno autosómico dominante con malformaciones del hueso y del cartílago que suelen ser letales. Alrededor del 75% de los pacientes 46,XY con este trastorno presenta inversión sexual y muestra un fenotipo femenino

SEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO

Los pseudohermafroditas son «seudo» porque, al contrario que los hermafroditas verdaderos, sólo poseen tejido gonadal de un sexo, el que determina su constitución cromosómica. Las mujeres pseudohermafroditas tienen cariotipos 46,XX con tejido ovárico normal, pero con genitales externos ambiguos o masculinos.



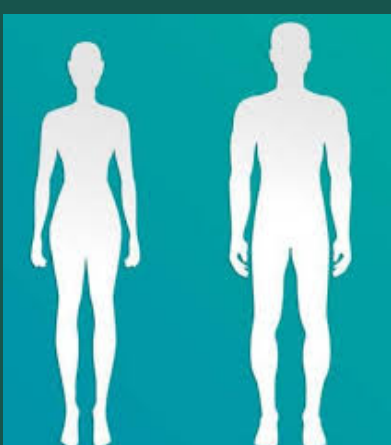
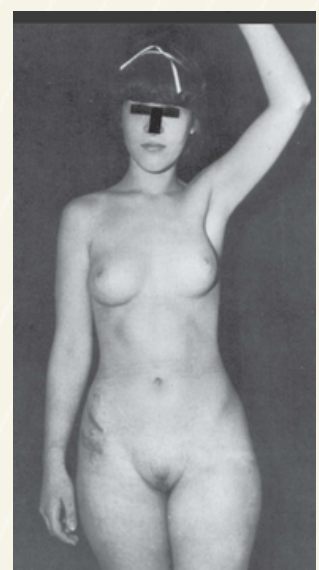
SEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO



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, los errores de la biosíntesis y el metabolismo de la testosterona, y las anomalías de las células diana de andrógenos.

SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD ANDROGÉNICA

. 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, La incidencia de la insensibilidad androgénica es de alrededor de uno en 20.000 nacidos vivos. El vello axilar y púbico es escaso.



La asignación de sexo no constituye un problema y el desarrollo psicosexual y la función sexual de estos pacientes son los de una mujer normal (excepto en lo que se refiere a la fertilidad)