

# IX Taller General de Redlara en Cancún 09

## Reserva Ovárica Disminuida asociada a una Translocación Críptica No balanceada Der(X)t(X;18)(q27.2;q22.1)

Coco R, Medrano S, Polo ME, Mincman J, Miano MG, Chen E

Fecunditas

Instituto de Medicina Reproductiva

afiliado a la UBA

# Introducción

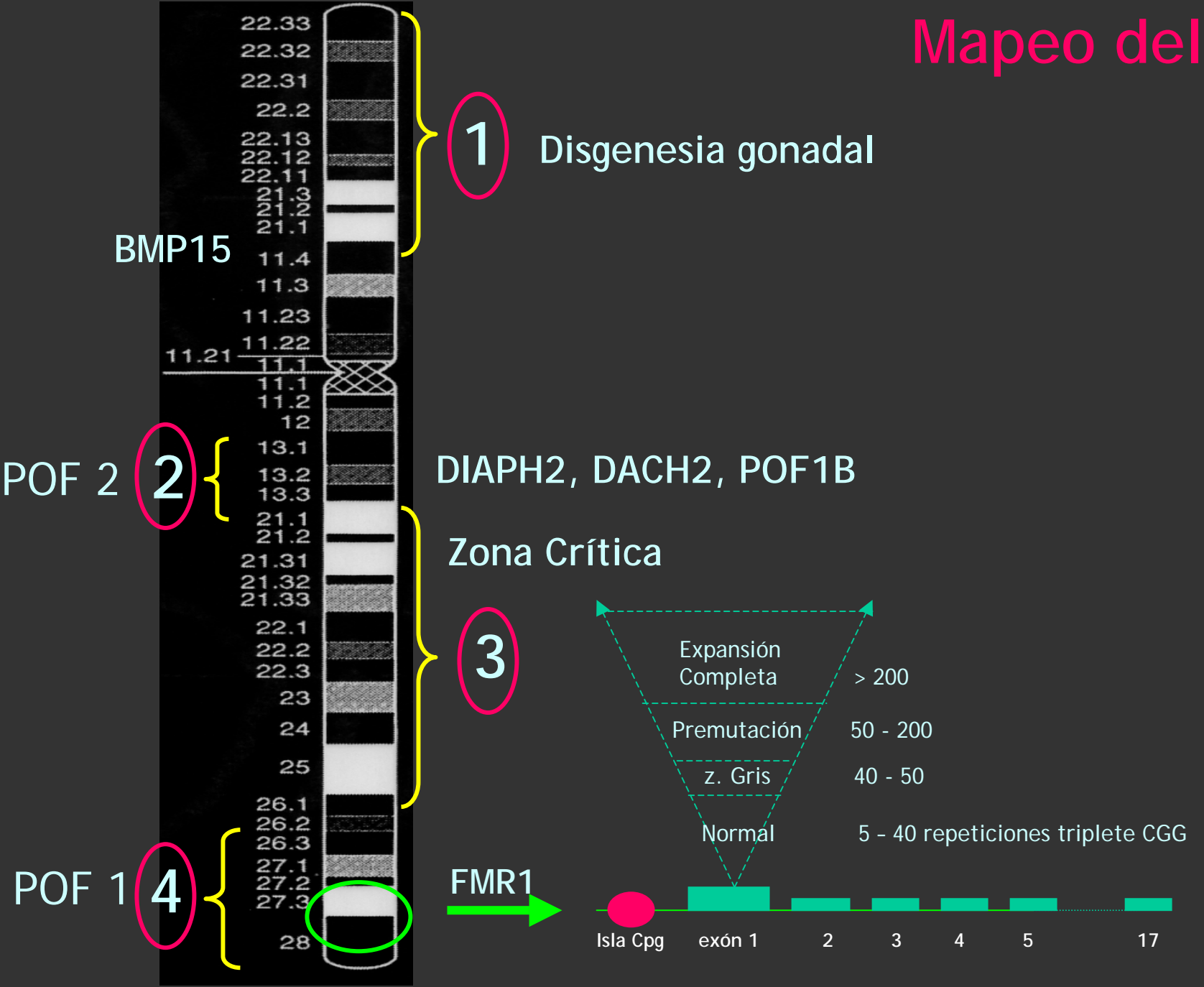
---

- ❖ La reserva ovárica disminuida es una condición debida a un bajo numero de ovocitos disponibles en los ovarios
- ❖ Se diagnostica con el recuento de folículos y el volumen de los ovarios

- ❖ Puede ser el resultado de varios factores:
  - edad
  - desordenes genéticos
    - autoinmunes
    - hormonales
  - cirugías pelvianas
  - tratamientos con rayos o citostáticos

- 
- ❖ Una condición emparentada es la falla ovárica prematura POF definida como la aparición de la menopausia antes de los 40, con gonadotrofinas elevadas a menudo asociadas con rearrreglos cromosómicos del X tales como deleciones y translocaciones X-Autosomas balanceadas

# Mapeo del X



# Objetivo

---

Documentar como una combinación de estudios citogenéticos clásicos, cito-moleculares y moleculares ha permitido detectar a una novel translocación críptica no recíproca en una mujer con reserva ovárica disminuida

# Comunicación del caso

## Propósito:

mujer de 32 años  
esterilidad primaria 4 años  
fenotipo normal  
talla 1.55 m  
peso 42 kg  
menarca 14 a  
ciclos regulares 26-27 días  
perfil hormonal hipofisis-gonada normal  
vol. Ovárico disminuido  
bajo recuento folículos antrales  
2 ciclos IU y 3 FIV con baja respuesta

## Madre:

menarca 13a, menopausia 47 a  
edad materna 21, 24 y 29 años

## Tías maternas

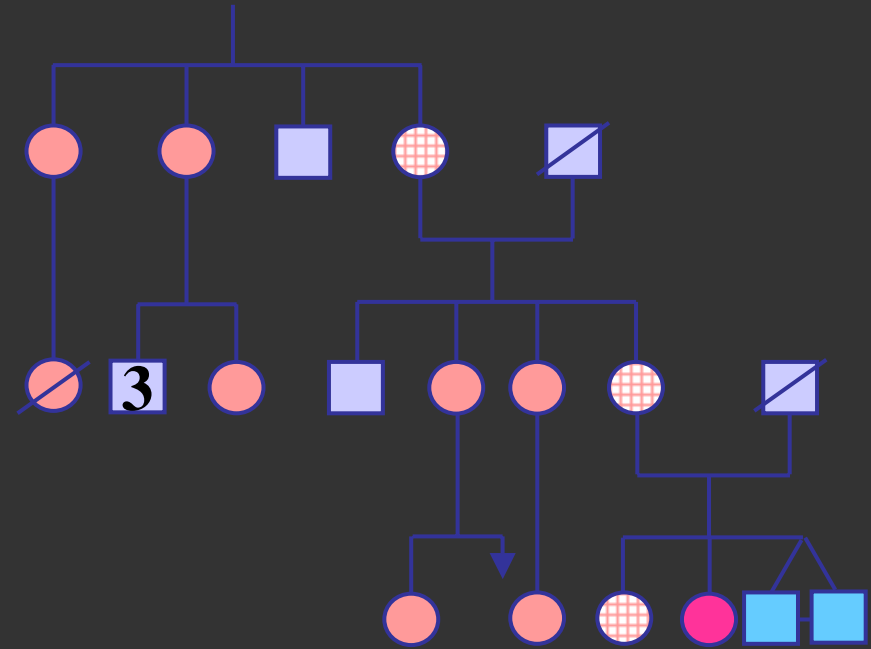
menarca 13a, Em 33a y menopausia 43a  
menarca 13a, embarazada


## Abuela:

menarca 13a, menopausia 52 a  
edad materna 28, 32, 34 y 38 años

## Hermanos:


fenotipos normales



  $46, X, der(X)t(X; 18)(q27.2; q22. 1)$

  $46, XX$

  $46, XY$

  No estudiados

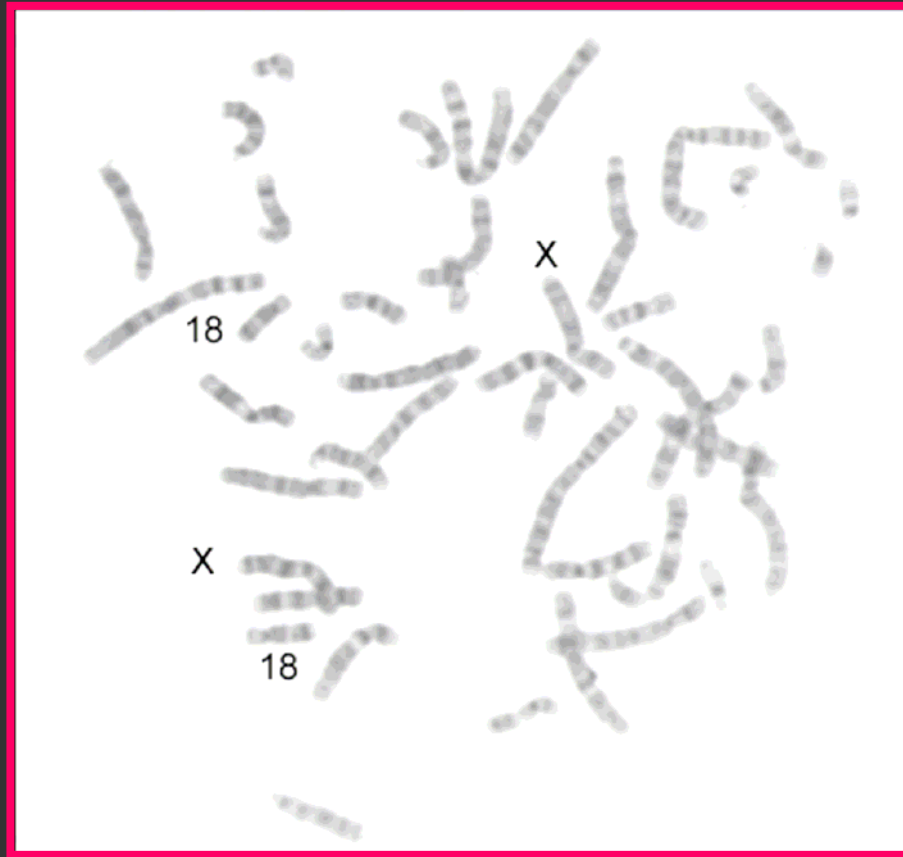
# Estudios Genéticos

- cariotipo con bandas G
- triplete CGG del gen FMR1 por QF-PCR
- aCGH con Kit de Agilent technologies® aCGH 44B
- FISH con sondas teloméricas Xq y 18q de Abbott-Vysis®
- FISH con sondas de pintado total X y 18 de Abbott-Vysis®
  - STRs ligados a POF1 cubriendo Xq27-28:
    - DXS1205 (Xq27.2; 137,9 Mb)
    - DXS8091 (Xq28; 147,2 Mb)
    - DXS8069 (Xq28; 149,2 Mb)
    - DXS1684 (Xq28; 149,6 Mb)
    - DXS15 (Xq28; 151,9 Mb)
- Inactivación del X por QF-PCR de (CAG)<sub>n</sub> previo y post digestión HpaII



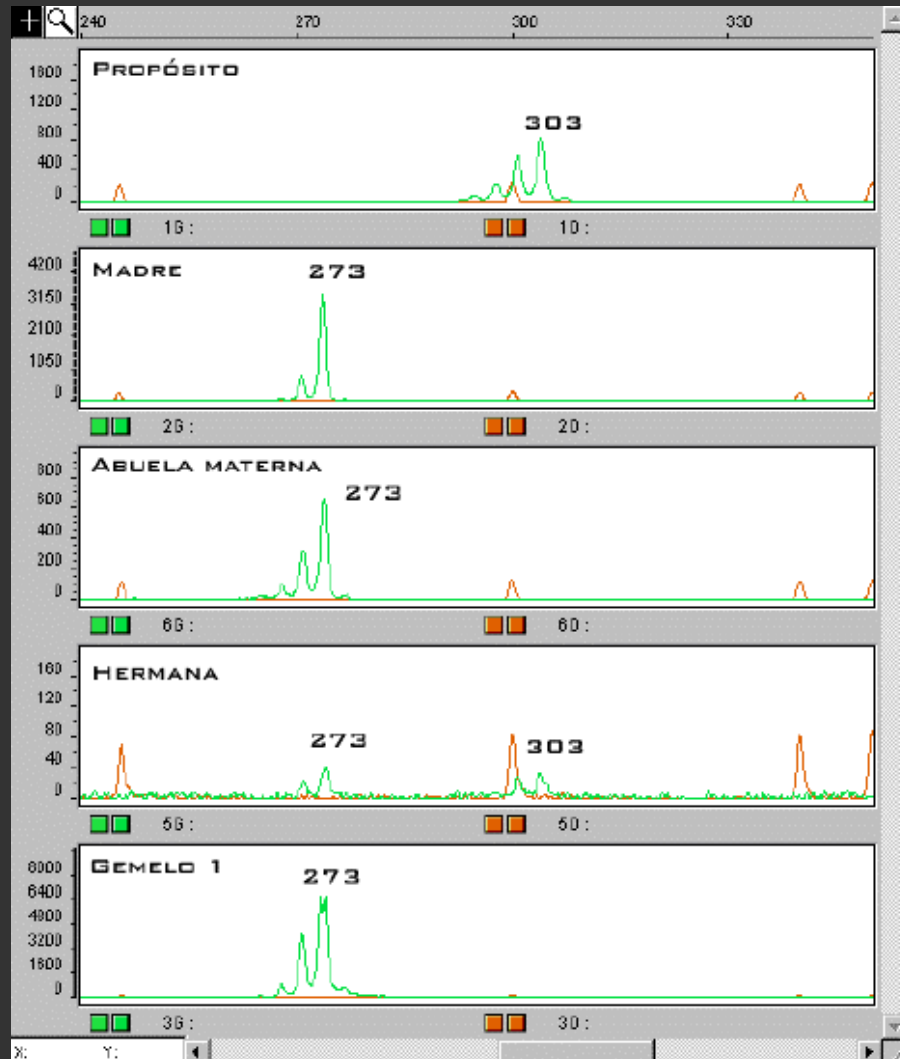
# Resultados

## *Metafase G-bandeada*



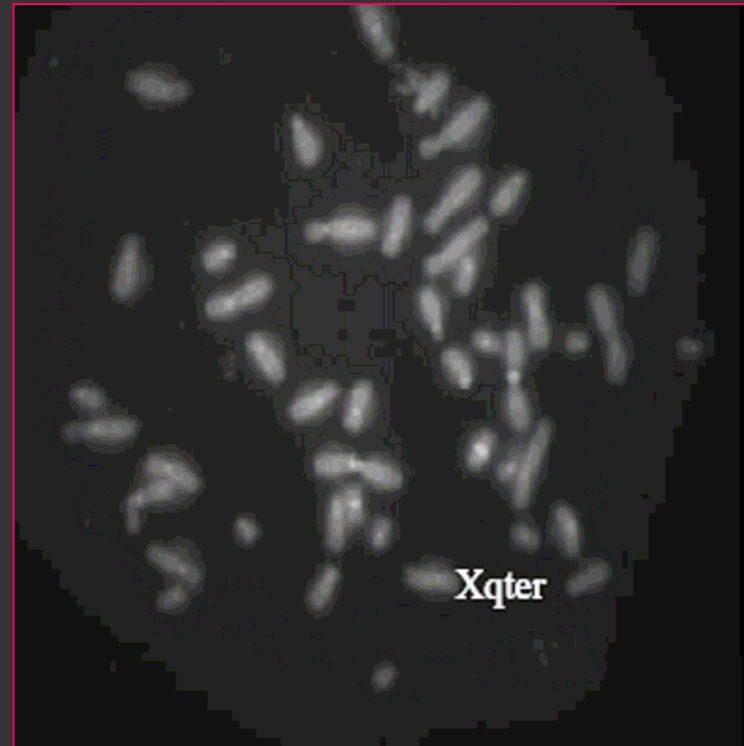
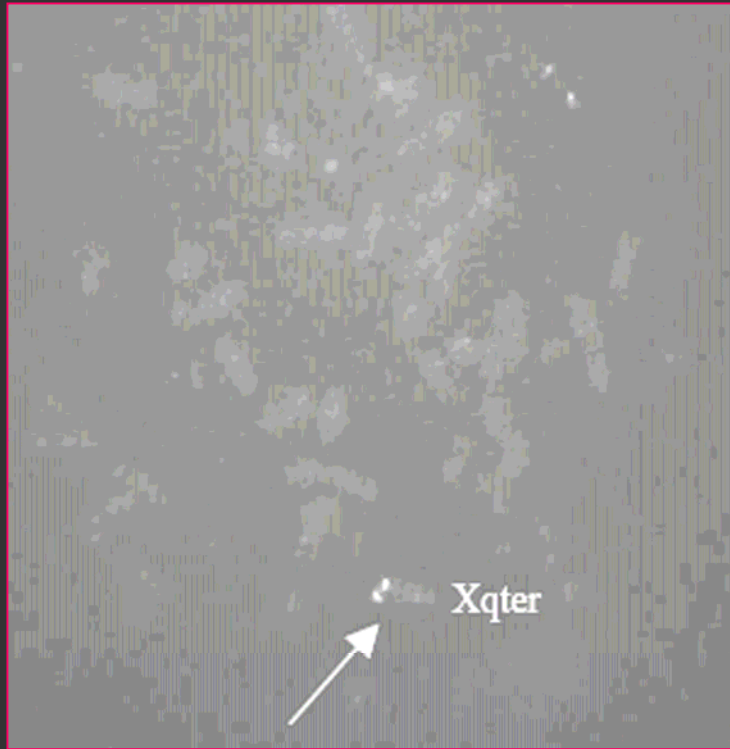
# Resultados

## Estudio del (CGG)*n* del gen FMR1



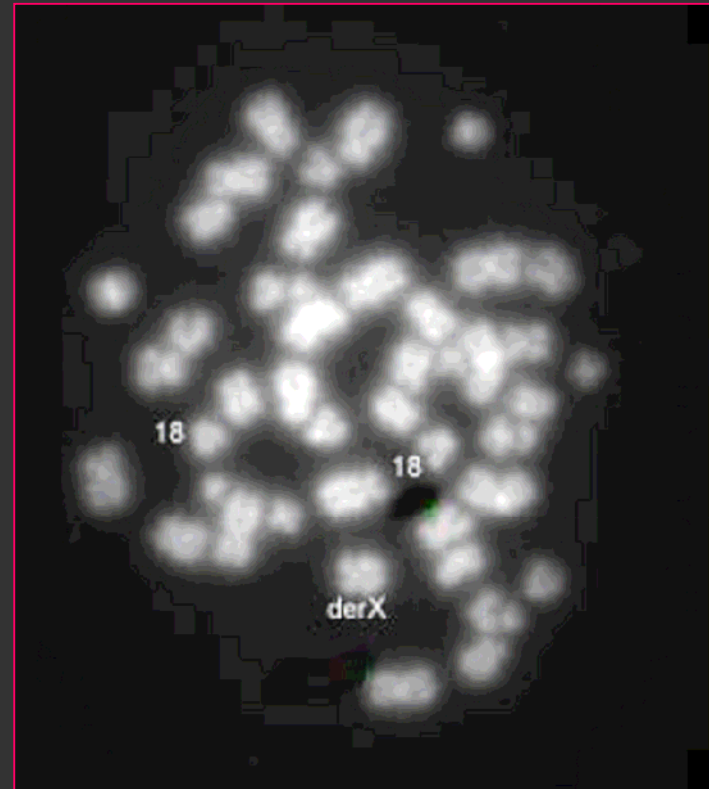
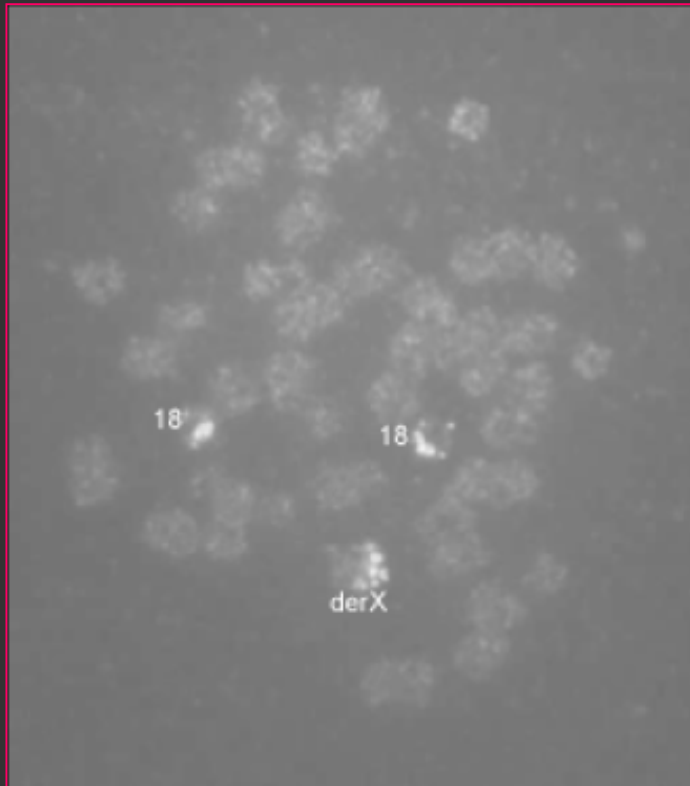
# Resultados

*FISH con sonda Xqter*



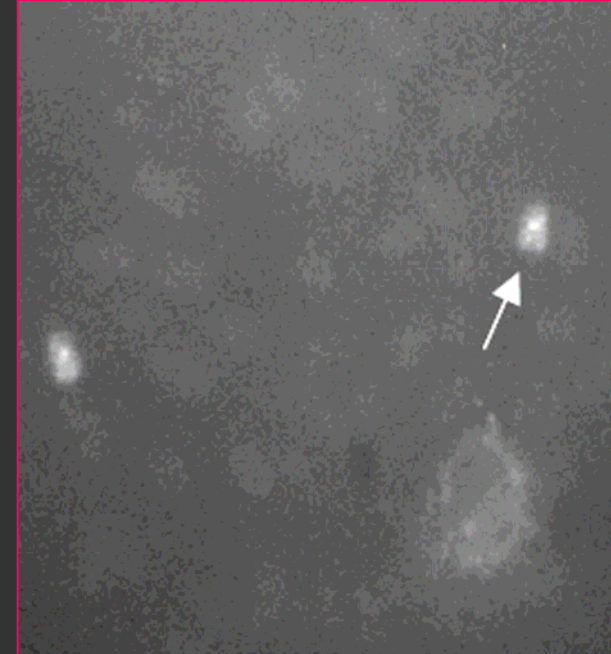
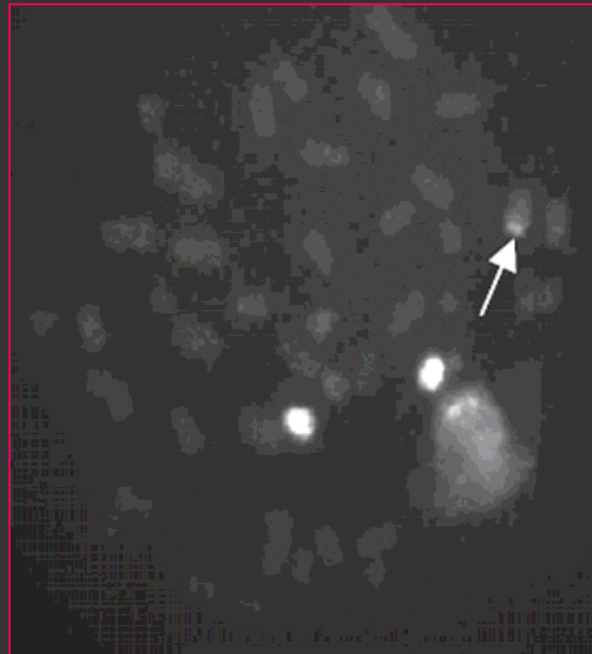
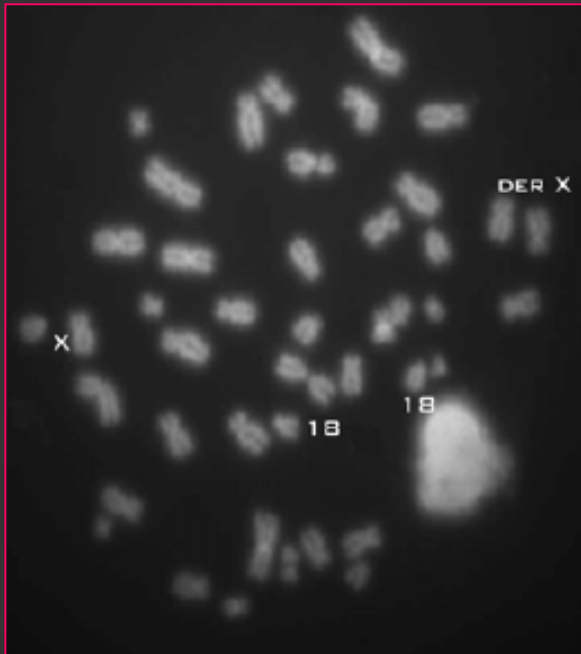
# Resultados

*FISH con sonda 18qter*



# Resultados

*FISH con sondas de pintado X y 18*



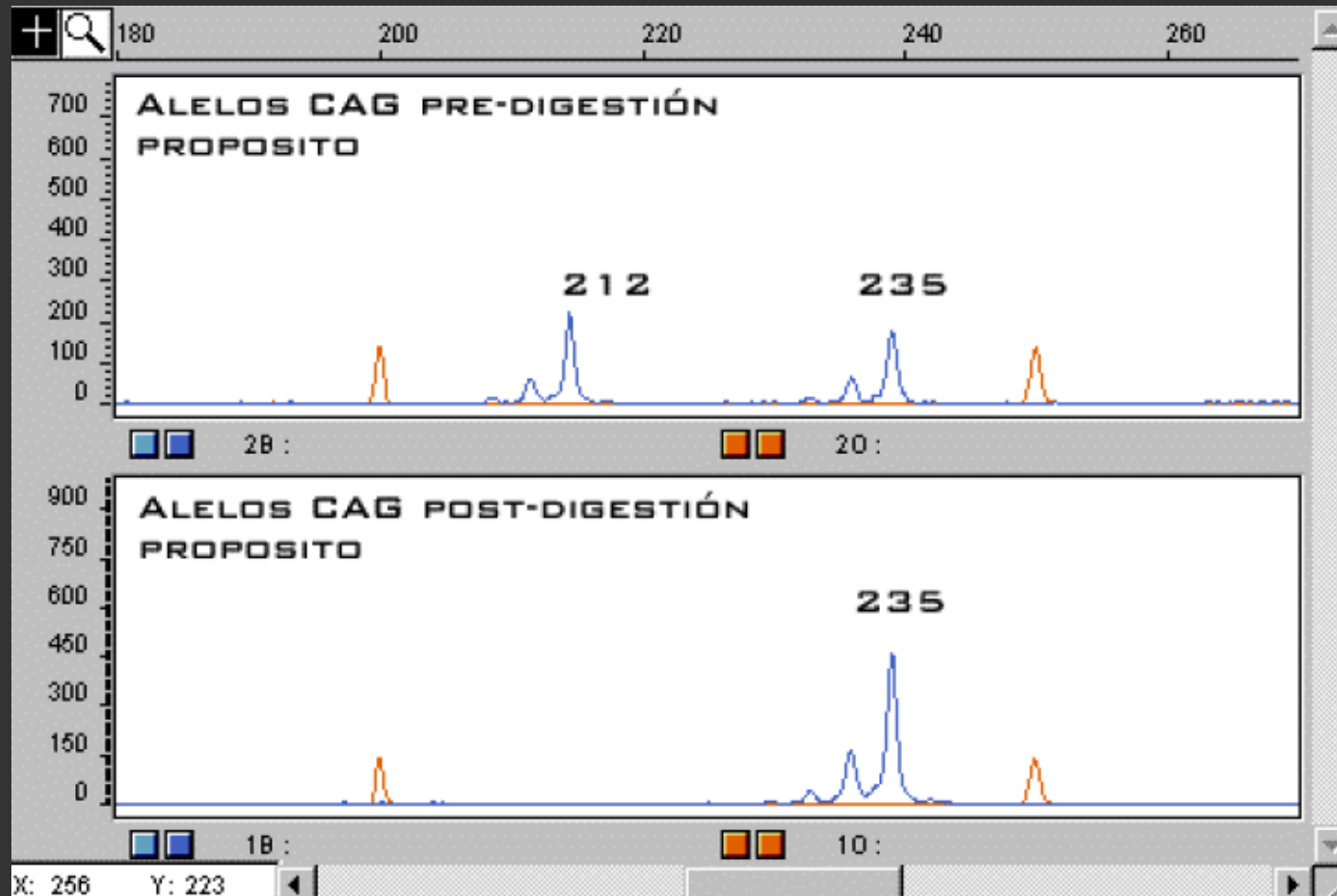
# Resultados

## *Estudios moleculares*

Estudio	Propósito		Madre		Abuela		Hermana		Hno. 1	Hno. 2
DXS1205	190	181	190	190	183	190	190	181	190	190
(CGG)n FMR1		303	273		273		273	303	273	273
DXS8091		87	105		99		105	87	105	105
DXS8069		171	171		173		171	171	171	171
DXS1684		143	137		139		137	143	137	137
DXS15		151	151		157		151	151	151	151
(CAG)n	235	212	212	235	220	235	212	212	212	212
X-Inactivado 100%	235			235		235				

# Resultados

*Inactivación preferencial del  $der(X)$*



# Discusión



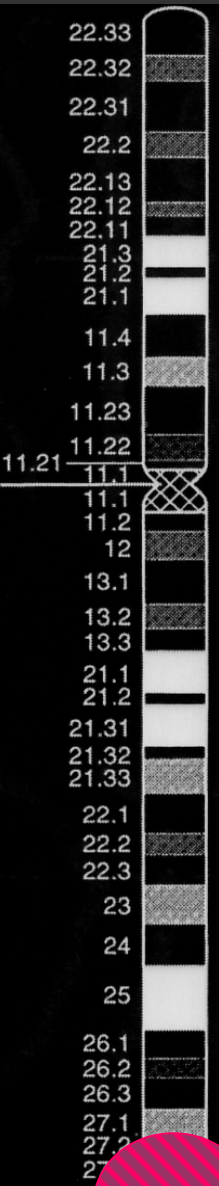
❖ Propósito, madre y abuela son portadoras del mismo derivado X, significando que las tres tienen una deficiencia de la porción distal del Xqter y una trisomía para la porción distal del 18qter

❖ Translocación con el cariotipo bandeado 750 bandas no fue identificada

18q



# Discusión

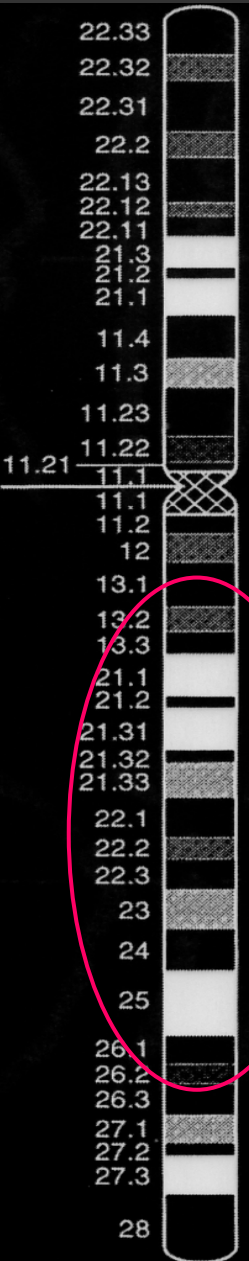


❖ Translocación no balanceada con fenotipo normal en las tres, excepto la infertilidad en la proposita

❖ De los dos X, el der(X) es inactivo 100%, extendiéndose probablemente la inactivación al segmento 18q translocado en el X

18q

# Discusión



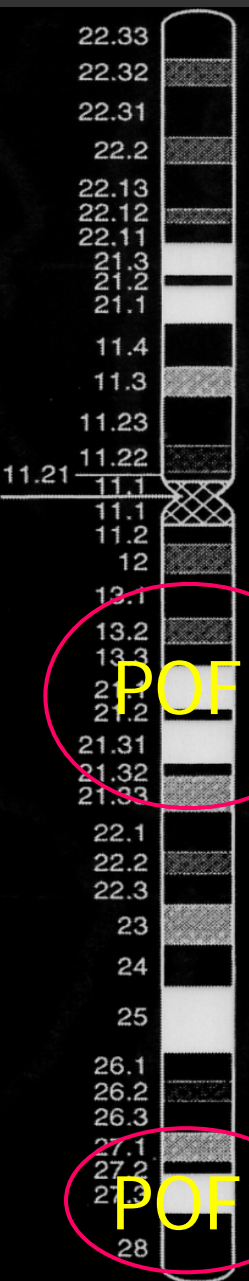
❖ La participación del X en el POF, expresión más severa del DOR,

ha sido documentada por el hallazgo de varias

Translocaciones X-Autosomas Balanceadas

involucrando la zona Xq13-27 crítica para el

Normal Desarrollo Ovárico

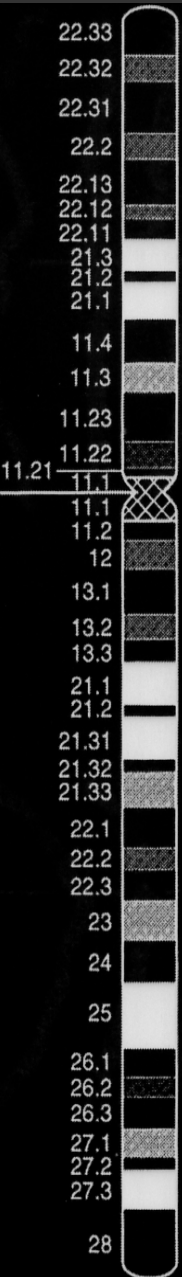


❖ La Disgenesia Gonadal que producen las translocaciones Xq-Autosomas ha sido explicada por:

- *disrupción de genes*
- *efecto de posición*

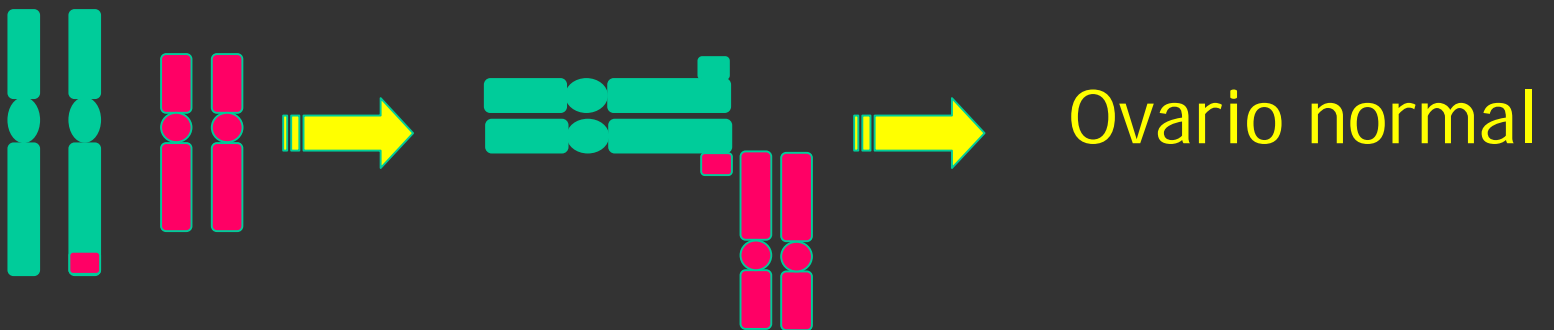
➤ *asinapsis de los cromosomas translocados*

POF1

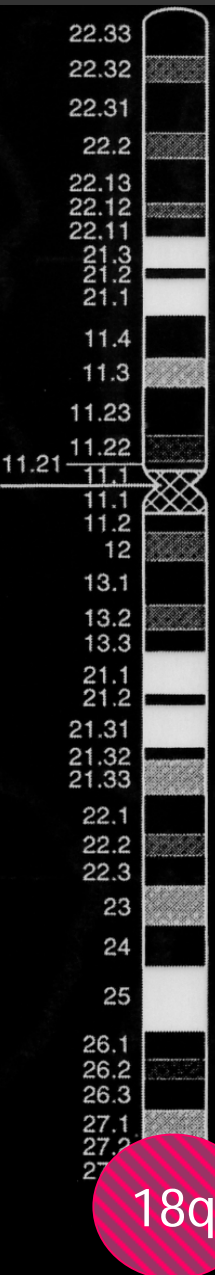


❖ Si la translocación hubiese interrumpido genes del Xq o inactivado genes autósomícos ovario-specificos por efecto de posición cabría esperar que las portadoras tuvieran gonadas rudimentarias similares a las del S. De Turner

- ❖ Teniendo en cuenta que la translocación se ha segregado en tres generaciones lo más probable es que la sinapsis de los cromosomas involucrados en los ancestros haya sido diferente



# Discusión



❖ En general los rearrreglos crípticos que involucran a los telómeros autosómicos producen RM & MCM

Probablemente el segmento 18qter translocado en Xq se haya inactivado o bien se trate de un segmento polimórfico benigno

# Conclusiones

---

- ❖ En la actualidad existen herramientas cito-moleculares que permiten ganar mayor eficiencia diagnóstica y que no solo son útiles para realizar diagnóstico, sino además efectuar un correcto asesoramiento previo a la conducta terapéutica
- ❖ La pareja está decidiendo entre un nuevo Ciclo con PGD y la alternativa de la OD