

DIAGNÓSTICO GENÉTICO-MOLECULAR

Dra. Mónica Fernández Cancio

Dra. Laura Audí Parera

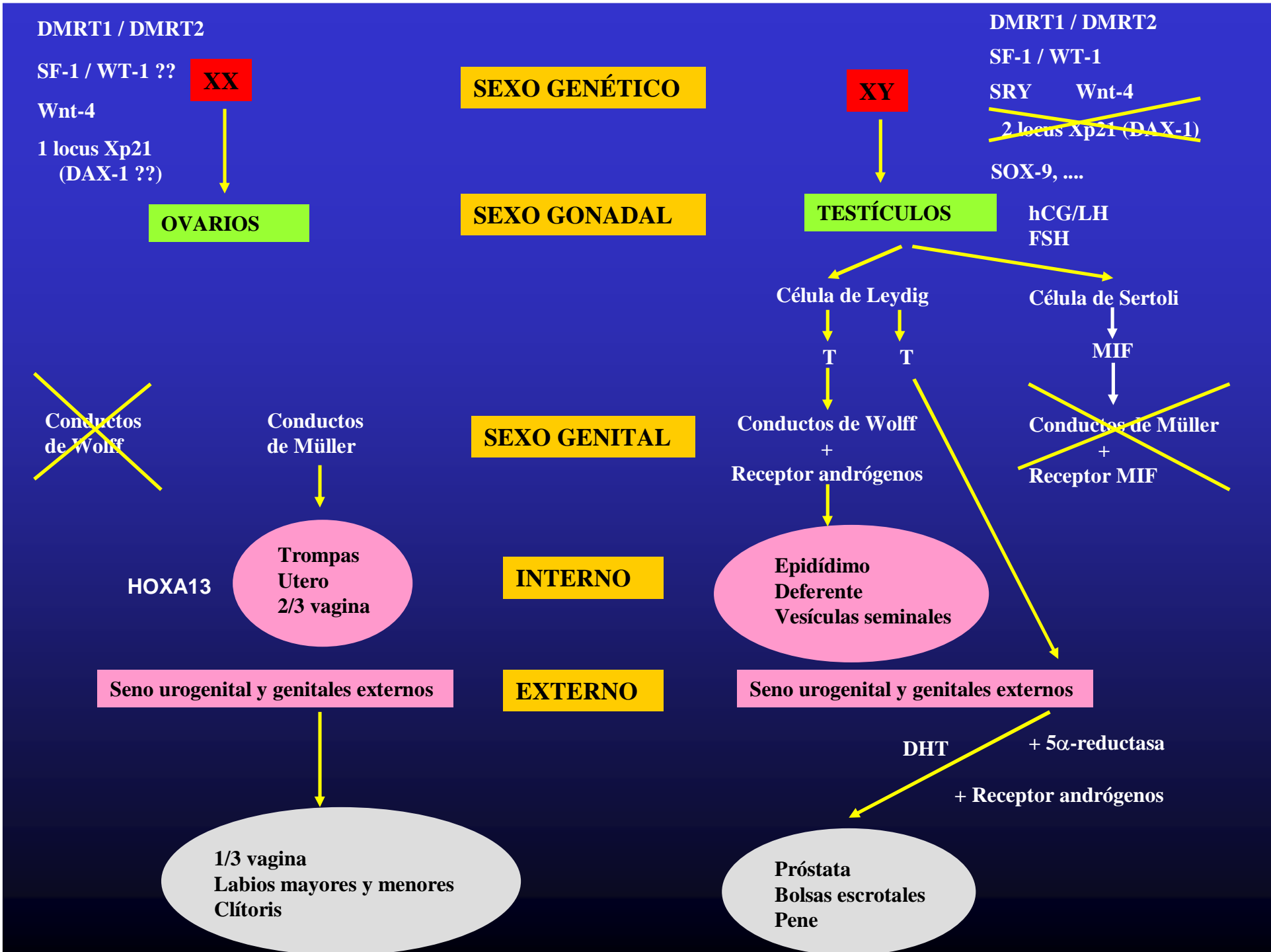
Unidad Investigación Endocrinología y Nutrición Pediátricas
Hospital Vall d'Hebron - Barcelona



VI ENCUENTRO DE AFECTADOS POR SIA
7,8 OCTUBRE DE 2006

GRAPSIÀ





Cromosoma 11 (WT-1)
Cromosoma 9 (SF-1)
Cromosoma 17 (SOX-9)
Cromosoma Y (SRY)
Cromosoma X (DAX-1)
Cromosoma 1 (Wnt-4)

TESTICULO

Células de Sertoli

Células de Leydig

Cromosoma 2 (Rc LH)

Cromosoma 8 (StAR)

Cromosoma 15 (CYP11A)

Cromosoma 1 (3BHSDII)

Cromosoma 10 (CYP17)

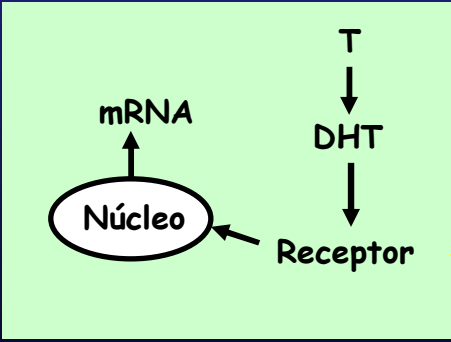
Cromosoma 9 (17BHSDIII)

Cromosoma 2 (SRD5A2)

Cromosoma X (AR)

Cromosoma 19 (MIF)

Cromosoma 12 (Rc MIF)



Célula diana

Factor inhibidor conductos Müller

Receptor

Colesterol

Pregnenolona

Progesterona

17OH-Progesterona

Androstendiona

Testosterona

mRNA

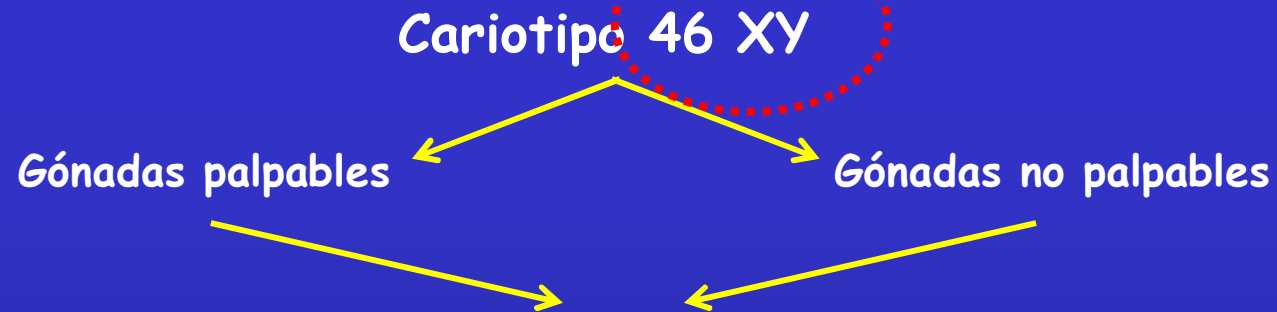
Núcleo

Receptor

T

DHT





Ⓢ **DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO:**

Infancia y pubertad:

Gonadotropinas LH y FSH

Test hCG: Testosterona total (T)

Androstendiona (cociente T / androstendiona)

Dihidrotestosterona (DHT) (cociente T / DHT)

Otros precursores si se sospecha un déficit enzimático previo a la 17-ceto-reductasa (17OHP, DHEA, 17OHPreg)

Estudio de función suprarrenal si existe un déficit enzimático que afecte la suprarrenal

Adulto:

Determinaciones basales de esteroides y gonadotropinas

Ⓢ **ECOGRAFÍA**

Ⓢ **LAPAROSCOPIA**

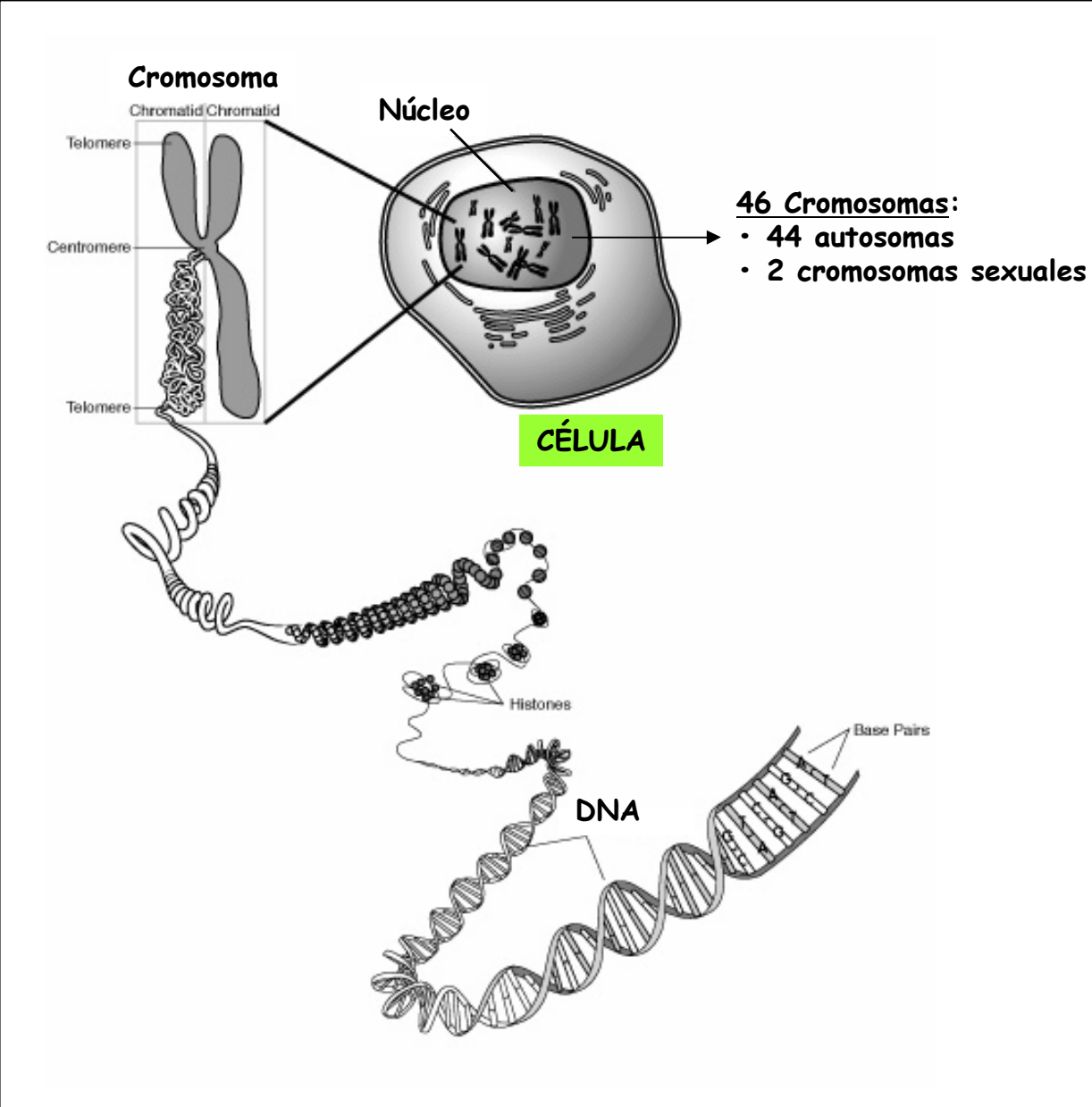
Ⓢ **ANATOMÍA PATOLÓGICA** (gónadas / conductos genitales)

Ⓢ **DIAGNÓSTICO MOLECULAR** (búsqueda de mutaciones en gen/genes candidato/s)

NOMENCLATURA PREVIA O ACTUAL	NOMENCLATURA PROPUESTA
Estados intersexuales (anomalías de la diferenciación sexual)	Disorders of Sex Development (DSD)
• Pseudohermafroditismo femenino	• 46,XX DSD
• Pseudohermafroditismo masculino	• 46,XY DSD
• Hermafroditismo verdadero	• Ovotesticular DSD

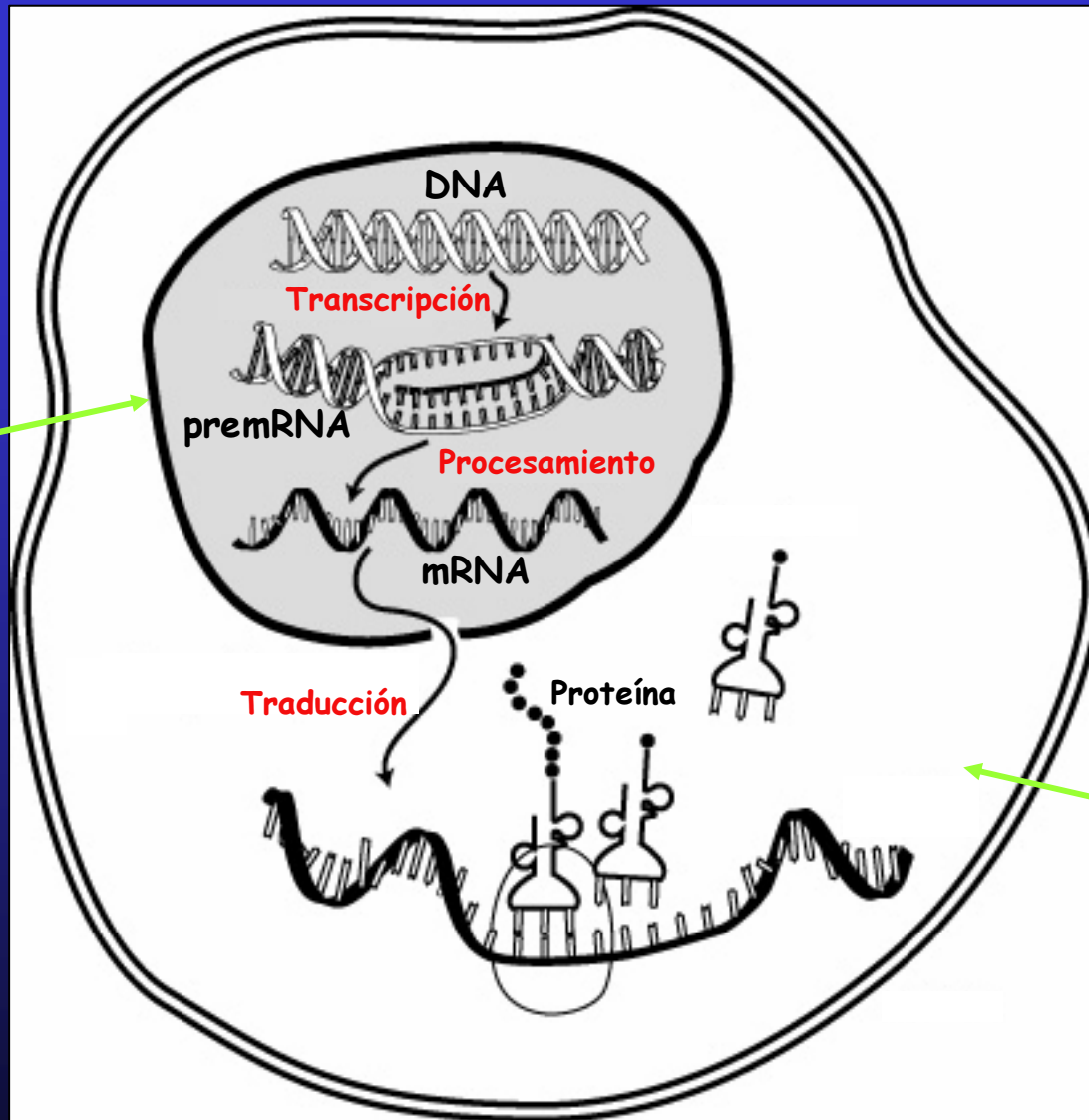
Consensus statement on management of intersex.

1. IA Hughes, C Houk, SF Ahmed, PA Lee. Arch Dis Childh 2006, doi:10.1136/adc.2006.098319.
2. PA Lee, CP Houk, SF Ahmed, IA Hughes. Pediatrics 2006; 118: 488-500.



A
C
T
G

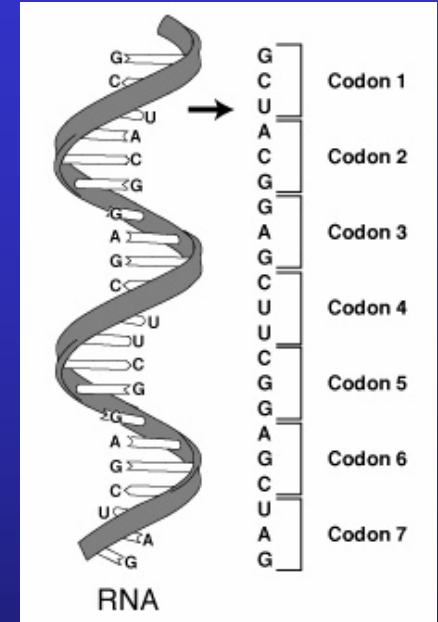
NÚCLEO



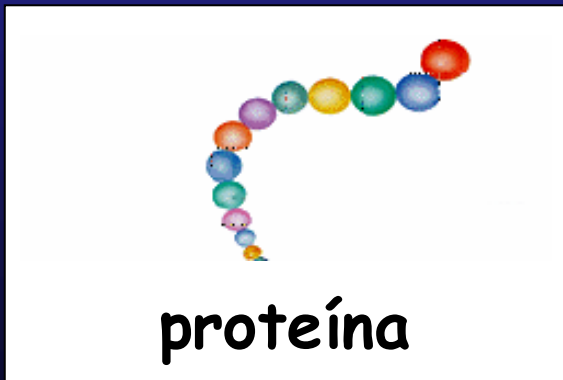
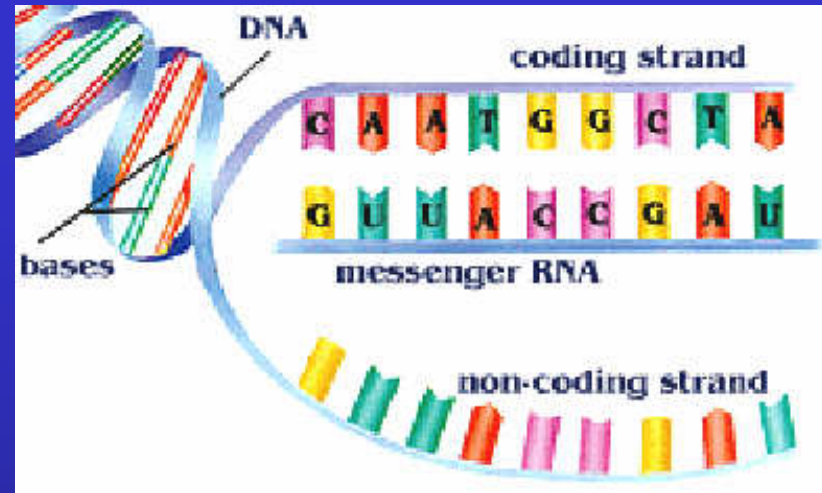
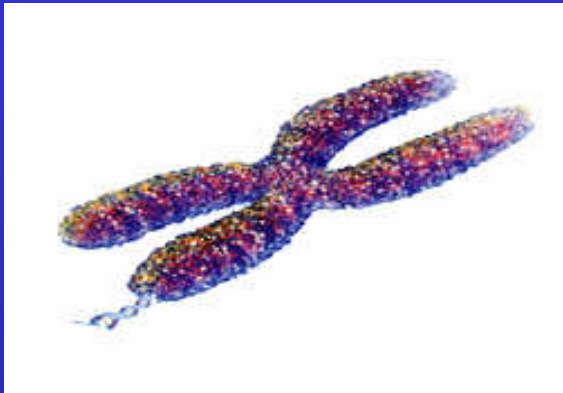
DNA
Transcripción
premRNA
Procesamiento
mRNA

Traducción
Proteína

CÉLULA



CITOPLASMA

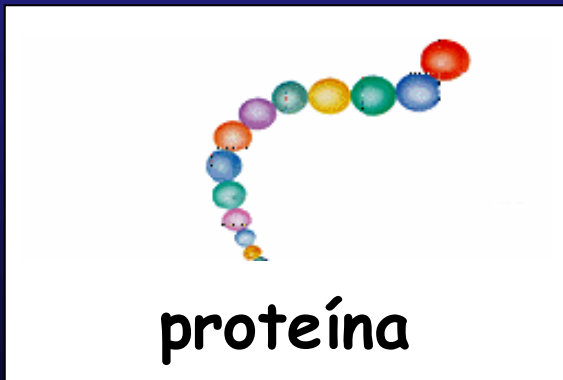
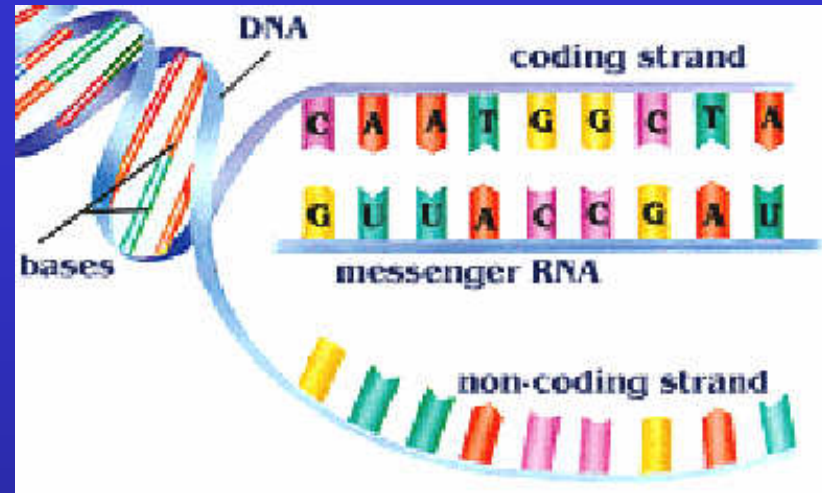
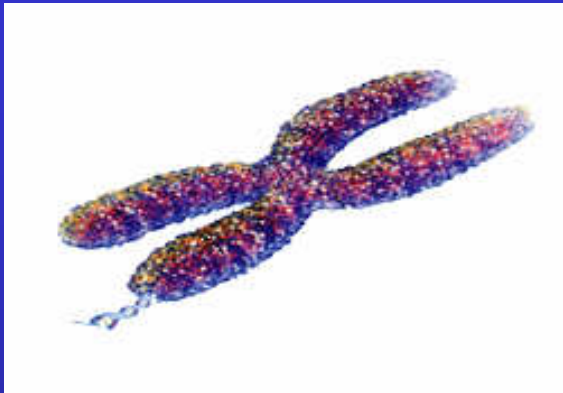


2ª LETRA

	U	C	A	G	
U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } Stop UAG } Stop	UGU } Cys UGC } UGA } Stop UGG } Trp	U C A G
C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } Arg CGC } CGA } CGG }	U C A G
A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG } Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } Gly GGC } GGA } GGG }	U C A G

1ª LETRA

3ª LETRA



PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO (46,XY DSD)

CARIOTIPO 46, XY - GONADAS = Testes

CULTIVO DE FIBROBLASTOS A PARTIR DE BIOPSIA DE PIEL GENITAL

- Actividad 5 α -reductasa
- Estudio del receptor de andrógenos

SUERO PARA ESTUDIO HORMONAL

Déficit 17 β -HSD3

- Receptor de andrógenos
- Déficit de 5 α -reductasa

GEN HSD17B3

GEN AR

GEN SRD5A2

Nº pacientes índice con cariotipo 46,XY (PSHM) = 97

40 Genitales femeninos

57 Genitales ambiguos

En 34 casos
(85%) se han
detectado
mutaciones en
el gen AR

En 9 pacientes
(16%) se
detectó
mutación en el
gen AR

En 8 pacientes
(14%) se
detectaron
mutaciones en el
gen SRD5A2

En 4 pacientes
(7%) se detectaron
mutaciones en el
gen HSD17B3

32 (58%) ??
3 DT (6%)
- del 9 (p23-pter) (DMRT)
- del parcial 18p
- S. Denys-Drash (WT1)

Gen AR = 45 %
Gen SRD5A2 = 9 %
Gen HSD17B3 = 4 %
Disgenesias testiculares = 3 %
Etiología desconocida = 39 %

Hospital Vall d'Hebron - Barcelona

Laboratorio de la Unidad de Investigación Endocrinología y Nutrición Pediátricas

Laura Audí
Mónica Fernández-Cancio
Cristina Esteban
Annalisa Pérez Arroyo
Pilar Andaluz
Rosa Arjona

Servicio de Pediatría

Antonio Carrascosa
Marian Albisu
María Clemente
Miquel Gussinyé
Àngels Ulied
Enric Vicens-Calvet
Diego Yeste

Servicio de Ginecología y Obstetricia

Isi Hernández de la Calle

Servicio de Bioquímica Clínica

Neus Potau

Servicio de Genética Clínica

Enric Sarret

Servicio de Cirugía Pediátrica

Carmen Piró

Servicio de Anatomía Patológica

Nuria Torán

Servicio de Radiología Pediátrica

Celestino Aso

Servicio de Psiquiatría

Xavier Gastaminza

Hospital Infantil La Paz- Madrid
Hospital Germans Trias i Pujol- Badalona
Hospital Virgen del Rocío- Sevilla
Hospital Militar Gómez Ulla- Madrid
Hospital Santa Creu i Sant Pau- Barcelona
Hospital Sant Joan de Deu- Barcelona
Hospital Gregorio Marañón- Madrid
Hospital Son Dureta- Palma Mallorca
Hospital Carlos Haya- Málaga
Hospital Clínico- Valladolid
Hospital Clínico de Cáceres
Hospital Virgen de la Macarena- Sevilla
Hospital Txagorritxu- Vitoria
Hospital San Millán-San Pedro- Logroño
Hospital Virgen de las Nieves- Granada
Hospital Virgen de la Arrixaca- Murcia
Hospital Universitario- Albacete
Hospital Xeral-CIES- Vigo
Hospital 12 Octubre- Madrid
Hospital Infantil La Fé- Valencia
Hospital General - Castellón
Hospital Virgen del Camino- Pamplona



Asociación GRAPSIA