

## Amenorrea premenopáusica: ¿qué indican las cifras?

Robert D. Nerenz,<sup>1</sup> Emily S. Jungheim,<sup>2</sup> y Christina M. Lockwood<sup>1\*</sup>

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer nuligrávida de 33 años se presentó a su ginecólogo tras experimentar 5 meses de amenorrea secundaria seguida de la suspensión de los anticonceptivos orales. La pubertad y menarquia de la paciente fueron normales sin antecedentes médicos ni quirúrgicos previos significativos. Sus antecedentes familiares eran normales excepto por un hermano con retraso en el desarrollo. En el examen, su altura era de 165 cm y pesaba 67 kg, con un índice de masa corporal de 24.6 kg/m<sup>2</sup> (intervalo de referencia, 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>). No demostró signos de hiperandrogenismo (hirsutismo o acné) y su examen pélvico era normal. Se realizó una prueba de embarazo en orina con resultados negativos. Los resultados de la prueba de desafío de progestina inicial (administración diaria por vía oral de 10 mg de acetato de medroxiprogesterona durante 7 días) fueron negativos (sin sangrado), lo que indica que la paciente estaba hipoestrogénica o presentaba una anomalía uterina eferente (p. ej., cicatrización uterina) (1). (La prueba de desafío de progestina proporciona una evaluación indirecta de las concentraciones de estradiol sérico. Debido a los resultados positivos y negativos falsos relacionados con las pruebas de desafío de progestina, así como el desarrollo de los análisis que miden el estradiol sérico, las pruebas de desafío de progestina no se utilizan de manera habitual). Se consideró improbable una anomalía uterina eferente dado que la

### PREGUNTAS PARA CONSIDERAR

1. ¿Cuáles son las causas de la oligomenorrea/amenorrea en las mujeres en edad reproductiva?
2. ¿Qué pruebas de laboratorio pueden realizarse para diferenciar entre las causas de la oligomenorrea/amenorrea?
3. ¿Cuál es el predominio de la insuficiencia ovárica primaria y con qué frecuencia estos casos presentan una causa definitiva?
4. Luego del diagnóstico de la insuficiencia ovárica primaria, ¿qué otras pruebas de laboratorio podrían ser útiles en la guía de las técnicas de reproducción asistida?

menstruación de la paciente era normal al tomar anticonceptivos orales y no presentaba antecedentes de manipulación uterina ni cirugía. El valor de prolactina sérica de la paciente fue de 8.3 ng/ml (intervalo de referencia, 0.2–24.5 ng/ml), el valor de testosterona total (medido por inmunoanálisis quimioluminiscente) fue de 14 ng/dl (intervalo de referencia, 14–76 ng/dl) y el valor de testosterona libre (medido por cromatografía de líquidos y espectrometría de masas en tándem) fue de 0.2 pg/ml (intervalo de referencia, 1.3–9.2 pg/ml). El valor de la hormona estimulante del tiroides (TSH)<sup>3</sup> en suero fue de 3.03  $\mu$ IU/ml (intervalo de referencia, 0.36–4.20  $\mu$ IU/ml) y el de la hormona foliculoestimulante (FSH) fue de 57.3 mIU/ml (intervalos de referencia: fase folicular, 2.5–10.2 mIU/ml; intermenstrual, 3.4–33.4 mIU/mL; fase lútea, 1.5–9.1 mIU/ml; posmenopáusico, 23.0–116.3 mIU/ml), lo que confirma el diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrópico.

### ANÁLISIS

Los médicos primero deberían considerar el embarazo al evaluar a las mujeres en edad reproductiva que experimentan la interrupción irregular o completa de la menstruación después de una pubertad y menarquia normales. Una vez que se ha descartado este diagnóstico, las causas endocrinas más comunes de amenorrea secundaria incluyen síndrome ovárico poliquístico (SOP) [evaluado mediante testosterona en suero o

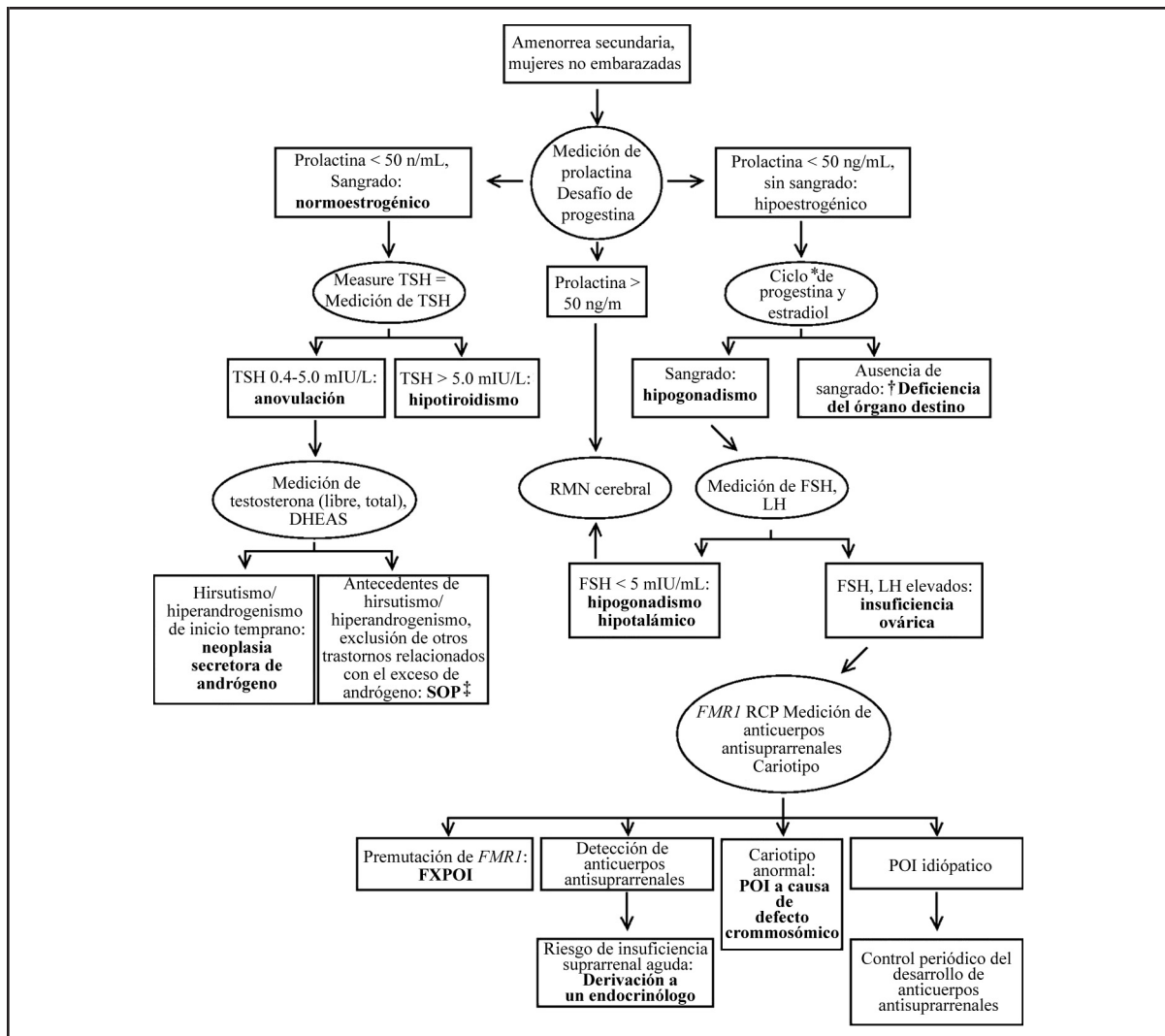
<sup>1</sup> Department of Pathology and Immunology, Division of Laboratory Medicine (Departamento de Patología e Inmunología, División de Medicina de Laboratorio); <sup>2</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Washington University School of Medicine (Departamento de Obstetricia y Ginecología, División de Endocrinología Reproductiva y Esterilidad, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington), St. Louis, MO.

\* Dirigir correspondencia para estos autores a: Department of Pathology and Immunology, Division of Laboratory Medicine, Campus Box 8118, Washington University School of Medicine, 660 S. Euclid Ave, St. Louis, MO 63110. Fax 314-362-1461; correo electrónico: clockwood@path.wustl.edu.

Recibido para la publicación el 27 de junio de 2013. Aceptado para la publicación el 10 de octubre de 2013.

DOI: 10.1373/clinchem.2013.202499

<sup>3</sup> Abreviaturas no estándar: TSH, hormona estimulante del tiroides; FSH, hormona foliculoestimulante; SOP, síndrome ovárico poliquístico; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; IOP, insuficiencia ovárica primaria; FX, cromosoma X frágil; FMRP, proteína del retraso mental del cromosoma X frágil; UTR, región sin traducir; FXS, síndrome del cromosoma X frágil; HAM, hormona antimülleriana.

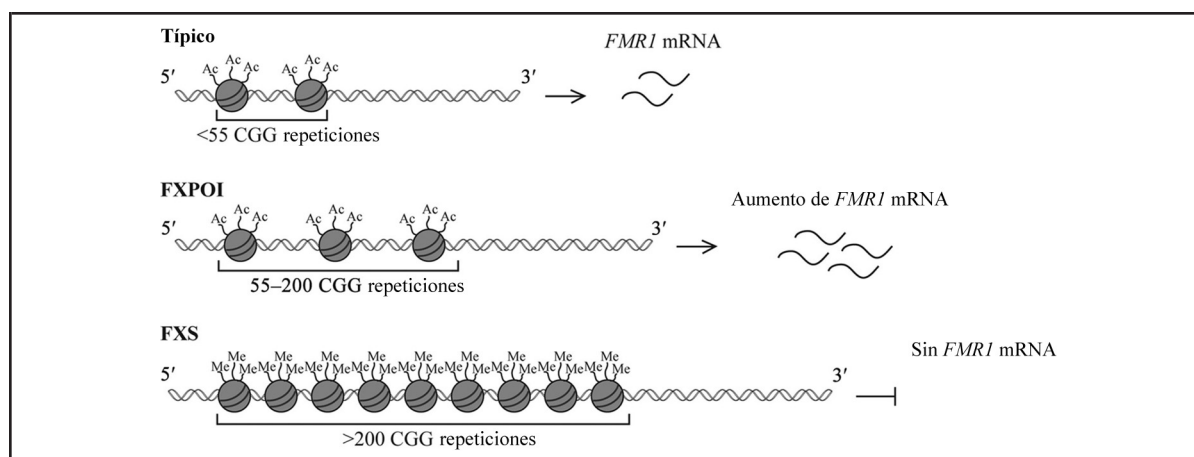


**Fig. 1. Algoritmo para guiar el diagnóstico de mujeres con amenorrea secundaria.**

Deben evaluarse diversos resultados de pruebas de laboratorio dado que ninguna prueba única brinda un diagnóstico de las diferentes causas de la amenorrea secundaria. Un aumento en el FSH en suero, una reducción en el estradiol sérico (ya sea por medición directa o indicado por falta de sangrado luego de una prueba de desafío de progestina) y una región de repeticiones CGG *FMR1* en el rango de premutación indican un diagnóstico de FXPOI. \*, Ciclo de estrógeno y progestina: se administran estrógenos durante aproximadamente 21 días para estimular la proliferación endometrial seguido de la administración de progesterona en los días 17 a 21 para inducir la metrorragia de privación. †, Deficiencia del órgano destino hace referencia a la falta de respuesta uterina a la estimulación de progesterona y estradiol. ‡, El diagnóstico de SOP se realiza conforme a los criterios de la Androgen Excess Society (hiperandrogenismo definido por hirsutismo o concentraciones elevadas de testosterona en suero/DHEAS, disfunción ovárica definida por oligomenorrea/amenorrea u ovarios poliquísticos mediante ultrasonido y la exclusión de otros trastornos de exceso de andrógenos o trastornos relacionados). Las mujeres que se someten a esta evaluación diagnóstica ya experimentan amenorrea; por lo tanto, no se requieren signos adicionales de quistes ováricos para el diagnóstico de SOP. El uso de negrita en la figura indica la causa de la amenorrea.

sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), ultrasonido ovárico y manifestaciones clínicas como hirsutismo], disfunción hipotalámica (evaluado mediante medición de FSH), enfermedad tiroidea (evaluado me-

dante medición de TSH y autoanticuerpos tiroideos), hiperprolactinemia (evaluado mediante medición de prolactina) o insuficiencia ovárica primaria (IOP) (evaluado mediante evaluación del estado del es-



**Fig. 2.** Representación esquemática de la zona de repeticiones CGG de la región 5' UTR de FMR1.

Se indica la longitud de las repeticiones, los cambios epigenéticos relacionados, el efecto en la expresión del ARNm *FMR1* y la relación con el síndrome clínico. Ac representa la acetilación de la histona mientras que Me representa la metilación de la histona.

trógeno y medición de prolactina, FSH, TSH) (1) (Fig. 1). Las causas menos comunes incluyen el síndrome de Cushing e hiperplasia suprarrenal congénita no clásica. Si bien los algoritmos son útiles en la distinción de las causas, las pruebas endocrinas se realizan habitualmente en forma simultánea. Si los niveles de testosterona, TSH y prolactina se encuentran dentro de los intervalos de referencia y las concentraciones de FSH aumentan de forma regular, puede establecerse un diagnóstico de IOP (2, 3). En contraste con la menopausia, que habitualmente ocurre alrededor de los 50 años, las mujeres con IOP (amenorrea secundaria e hipogonadismo hipergonadotrópico en mujeres menores de 40 años) pueden experimentar desarrollo intermitente del folículo y ovulación. Esto puede conducir al embarazo espontáneo en el 5% al 10% de las mujeres con diagnóstico de IOP (4). Aproximadamente el 1% de las mujeres de la población general experimentan IOP y se calcula que en los Estados Unidos hay 1.6 millones de mujeres afectadas. El noventa por ciento de los casos de IOP son idiopáticos y el 10% restante de los casos se deben a la autoinmunidad ovárica, la exposición a la quimioterapia o causas genéticas. Las premutaciones del cromosoma X frágil (FX) constituyen la causa genética más común de IOP en mujeres con un cariotipo 46,XX normal y hasta un 3% de los casos esporádicos de IOP se atribuyen a la FXPOI (Insuficiencia ovárica primaria asociada al cromosoma X frágil). Los trastornos de FX están causados por expansiones en la región de repeticiones CGG de la región 5' sin traducir (UTR) del gen del retraso mental tipo 1 ligado al cromosoma X frágil (*FMR1*) (5), que codifica la proteína del retraso mental del cromosoma X frágil (FMRP), una proteína

de unión al ARN involucrada en la regulación de la traducción de los ARNm específicos. Las regiones de repeticiones CGG ampliadas causan una variedad de trastornos patológicos y la presentación clínica de los estados de la enfermedad depende de la longitud y el estado de metilación de las repeticiones CGG (Fig. 2).

#### RESOLUCIÓN DEL CASO

Se derivó a esta paciente a un endocrinólogo especializado en reproducción para su posterior evaluación y tratamiento. Dado que la concentración de FSH de la paciente aumentó en el marco del hipoestrogenismo, la prueba de RCP de la región 5' UTR de *FMR1* identificó que la paciente presentaba un alelo con premutación *FMR1* con 82 repeticiones CGG y el segundo alelo con 51 repeticiones CGG (intervalos de referencia: normal, 5 a 44 repeticiones; intermedio, 45 a 54; premutación, 55 a 200; mutación total, >200 repeticiones), lo que conduce a un diagnóstico concluyente de FXPOI. Si los resultados de *FMR1* de la paciente hubieran estado dentro del intervalo de referencia, las pruebas adicionales hubieran incluido la evaluación de anticuerpos antisuprarrenales y anticuerpos antitiroideos, detección sistemática de diabetes y evaluación de cariotipos.

Notablemente, si bien las repeticiones CGG de *FMR1* están implicadas en el síndrome del cromosoma X frágil (FXS) y FXPOI, los mecanismos de la enfermedad son muy diferentes. En individuos con una mutación total, se presentan >200 repeticiones CGG y se observa una variación epigenética de acetilación a metilación de la histona a través de la región de repeticiones. Como consecuencia, la expresión genética de *FMR1* se silencia y surgen las anomalías faciales y el deterioro

mental característicos del FXS por causa de una falta de FMRP en neuronas y otros tipos de células (5). Si bien no se había evaluado al hermano de la paciente al momento de este informe, el FXS ciertamente pudo explicar sus antecedentes de retraso en el desarrollo. En individuos con una premutación, se presentan 55 a 200 repeticiones CGG pero las histonas en la región de repeticiones permanecen acetiladas y se observa la sobreexpresión de *FMR1*. El modelo predominante indica que esta mayor concentración de *FMR1* RNAm contribuye a la IOP al apropiarse de las proteínas de unión al ARN y; por tanto, al interferir con los procesos celulares normales, particularmente en el ovario. Afortunadamente, solo un 12% al 28% de las mujeres con premutaciones de *FMR1* experimentan IOP (6).

Los mecanismos responsables de la expansión de repeticiones no se comprenden por completo y representan un área de investigación activa. Notablemente, no se observa la expansión y contracción de repeticiones en las células somáticas pero se encuentran estrictamente vinculadas al proceso meiótico. La expansión de repeticiones de una premutación (55 a 200 repeticiones) a una mutación total (>200 repeticiones) se ha observado solo durante la transmisión materna, lo que indica la intervención de un factor específico del ovocito en el proceso de expansión de repeticiones. Asimismo, el riesgo de expansión de una premutación a una mutación total aumenta con el aumento del tamaño de repeticiones maternas (5). Se recomienda el asesoramiento genético a las mujeres con una premutación a fin de determinar la probabilidad de expansión a una mutación total luego de la transmisión a sus hijos. Un factor que modula la estabilidad de las repeticiones CGG de *FMR1* es la frecuencia de las intercalaciones de AGG dentro de la vía de repeticiones CGG. Se ha observado que las repeticiones AGG sirven como fijaciones de estabilización que evitan la expansión sin control.

Se han propuesto dos modelos de enfermedad predominantes para explicar la FXPOI. El primer modelo sugiere una reducción prenatal en el desarrollo del grupo de ovocitos en los portadores de premutación, lo que causa el agotamiento de la capacidad ovárica a menor edad luego de la maduración folicular y función ovárica normal. El segundo modelo describe un grupo de ovocitos normal caracterizado por mayores índices de atresia folicular debido al efecto tóxico de la acumulación de ARNm *FMR1*. Los estudios en ratones con premutaciones *Fmr1* respaldan el segundo modelo, dado que los portadores de premutación en ratones exhiben un grupo de folículos primarios similar al de la camada natural pero presentan una pérdida folicular más rápida (7, 8).

### PUNTOS PARA RECORDAR

- La evaluación inicial de las mujeres con oligomenorrea/ amenorrea debería incluir la medición de testosterona, TSH, prolactina y FSH.
- Las expansiones de la región de repeticiones CGG en la región 5' UTR de *FMR1* causan una variedad de afecciones patológicas y la presentación clínica depende de un número de repeticiones CGG.
- El diagnóstico de FXPOI requiere la detección de una región ampliada de repeticiones CGG en el rango de premutación mediante RCP, secuenciación o técnica de Southern.
- La FXPOI constituye la causa genética más común de IOP, responsable del 3% de los casos esporádicos de IOP.
- Las concentraciones de HAM en suero reflejan la reserva ovárica y pueden ser útiles en la evaluación de la posible respuesta a la estimulación de gonadotropina.

### DIAGNÓSTICO DE FXPOI

El diagnóstico concluyente de FXPOI requiere la confirmación de mayores concentraciones de FSH en suero y la detección de 55 a 200 repeticiones CGG en la región 5' UTR de *FMR1*. La mayoría de los laboratorios clínicos que ofrecen pruebas de *FMR1* realizan análisis de mutación dirigida mediante RCP para investigar la cantidad de repeticiones CGG. Algunos laboratorios seleccionados también evalúan el estado de metilación u ofrecen secuenciación genética completa para identificar variantes de secuencias fuera de la región de repeticiones CGG. Notablemente, la RCP tradicional es altamente sensible cuando se presenta un número reducido de repeticiones CGG ( $\leq 120$ ) pero con frecuencia no logra multiplicar las mutaciones completas, lo que vuelve necesaria la evaluación mediante técnica de Southern específica de metilación o amplificación múltiple con sonda de ligación. Los métodos más recientes apuntan a superar esta limitación.

### SEGUIMIENTO DEL CASO

Se derivó a la paciente a un asesor genético para analizar el riesgo de tener hijos si presenta FXS y se alentó a los miembros de la familia de la paciente a realizarse pruebas para determinar sus alelos de repeticiones CGG *FMR1*. El endocrinólogo especializado en reproducción de la paciente desaconsejó la fertilización in vitro dado que la fertilización in vitro con ovocitos autólogos raramente son exitosos en mujeres con antecedentes de amenorrea y concentraciones de FSH que aumentan regularmente. Al explorar las opciones alter-

nativas de maternidad, la paciente sugirió la opción de que su hermana menor actúe como donante de ovocitos. Asimismo, se propuso el diagnóstico genético preimplantatorio de los embriones obtenidos para seleccionar un embrión con un número mínimo de repeticiones CGG si los resultados de las pruebas de la hermana de la paciente resultaban positivos para una premutación de *FMR1* (9). Posteriormente, se realizó una evaluación clínica a la hermana de la paciente, que incluyó pruebas de *FMR1* y medición de la hormona antimülleriana (HAM) en suero, un indicador de la reserva ovárica (10). El valor de HAM fue de 1.8 ng/ml (intervalo de referencia para mujeres de 13 a 45 años, 0.9 a 9.5 ng/ml), lo que indica que un protocolo estándar de estimulación de gonadotropina sería suficiente y la hermana de la paciente podría actuar como donante de ovocitos.

### Referencias

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. (Comité de Práctica Médica de la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción). Current evaluation of amenorrhea. (Evaluación actual de amenorrea). *Fertil Steril* 2008;90(5 Suppl):S219–25.
2. Nelson LM. Clinical practice. (Práctica clínica). Primary ovarian insufficiency. (Insuficiencia ovárica primaria). *N Engl J Med* 2009;360:606–14.
3. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. (Insuficiencia ovárica primaria). *Lancet* 2010;376:911–21.
4. Sullivan SD, Welt C, Sherman S. Fmr1 and the continuum of primary ovarian insufficiency. (FMR1 y el continuo de la insuficiencia ovárica primaria). *Semin Reprod Med* 2011;29:299–307.

### Comentario

Lawrence M. Nelson\*

Esta observación clínica hace referencia a una mujer de 33 años que presentaba 5 meses de amenorrea tras interrumpir el uso de anticonceptivos orales. Tengo una perspectiva diferente sobre cómo evaluar la amenorrea.

Primero, me gustaría contar con más información sobre el marco clínico. Nos informaron sobre sus antecedentes médicos y quirúrgicos pero no nos brindaron

5. Oostra BA, Willemsen R. FMR1: a gene with three faces. (FMR1: un gen con tres caras). *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:467–77.
6. Visser JA, Schipper I, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. (Hormona antimülleriana: un marcador de reserva ovárica en la insuficiencia ovárica primaria). *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:331–41.
7. Hoffman GE, Le WW, Entezam A, Otsuka N, Tong ZB, Nelson L y cols. Ovarian abnormalities in a mouse model of fragile X primary ovarian insufficiency. (Anomalías ováricas en un modelo de ratones con insuficiencia ovárica primaria del cromosoma X frágil). *J Histochem Cytochem* 2012;60:439–56.
8. Lu C, Lin L, Tan H, Wu H, Sherman SL, Gao F y cols. Fragile X premutation RNA is sufficient to cause primary ovarian insufficiency in mice. (El ARN de premutación del cromosoma X frágil es suficiente para causar la insuficiencia ovárica primaria en ratones). *Hum Mol Genet* 2012;21:5039–47.
9. Sermon K, Van Steirteghem A, Liebaers I. Preimplantation genetic diagnosis. (Diagnóstico genético preimplantatorio). *Lancet* 2004;363:1633–41.
10. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. (Biomarcadores de respuesta ovárica: aplicaciones actuales y futuras). *Fertil Steril* 2013;99:963–9.

**Contribuciones de los autores:** Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, la adquisición de datos o el análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en relación con su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

**Declaración de los autores o posibles conflictos de interés:** Ningún autor declaró ningún conflicto de interés posible.

**Agradecimientos:** Se obtuvo el consentimiento de la paciente y los autores agradecen a la paciente por su disposición para participar en este informe.

información sobre qué más sucede en su vida en este momento. Hubiera preferido tener las negativas pertinentes sobre la revisión de los sistemas. ¿Puede ser la amenorrea la primera manifestación de un deterioro en el estado general de salud, como la diabetes no controlada u otra afección? ¿Presenta la paciente dolor de cabeza o síntomas de galactorrea? ¿Cuáles son sus hábitos alimentarios y de ejercicio? ¿Presenta síntomas de deficiencia de estrógenos? ¿Cómo se encuentra su equilibrio emocional? ¿Suspendió la paciente los anticonceptivos orales porque quería quedar embarazada?

No existen conclusiones físicas que sugieran exceso de andrógenos. Se realizó una prueba de embarazo con resultados negativos.

En segundo lugar, prefiero un enfoque diferente de la evaluación de laboratorio. Las pruebas mínimas deberían incluir la medición de prolactina sérica, FSH y tiotropina (recomendado por el Comité de Práctica Médica de la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción). En mi opinión, la prueba de desafío de

Intramural Research Program in Reproductive and Adult Endocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health (Programa de Investigación Interno en Endocrinología Reproductiva y de Adultos, Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver, Institutos Nacionales de Salud), Bethesda, Maryland, EE. UU.

\* Dirigir correspondencia para este autor a: Intramural Research Program in Reproductive and Adult Endocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, 10 Center Drive, Bldg. 10, CRC, Rm. 1-3140, Bethesda, MD 20892-1109. Fax 301-402-0884; correo electrónico: lawrence.nelson@nih.gov.

Recibido para la publicación el 29 de octubre de 2013. Aceptado para la publicación el 30 de octubre de 2013.

DOI: 10.1373/clinchem.2013.217257



progesterina está pasada de moda. Recomiendo ir directamente a la medición de FSH en este marco clínico y omitir este “ritual”. La prueba de desafío de progesterina no se ha validado como una prueba de IOP. Sobre la base de nuestra experiencia, ciertamente esta debe tener un alto índice de resultados negativos falsos. La mayoría de las mujeres con IOP presentan una función ovárica intermitente e impredecible. Es posible que en cualquier momento puedan estar produciendo suficiente estradiol para causar una metrorragia de privación pero a concentraciones de FSH en suero claramente elevadas. La prueba de desafío de progesterina coloca a las mujeres con IOP en riesgo de un retraso significativo en el diagnóstico.

---

**Contribuciones de los autores:** Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cum-

### Comentario

Betsy Hirsch\*

Este caso demuestra la importancia de considerar la evaluación genética molecular de *FMRI* en la evaluación de la amenorrea secundaria (1). Las mutaciones totales de *FMRI* representan la forma heredada más común de deterioro cognitivo y las premutaciones de *FMRI* representan la causa heredada más común de IOP. Las premutaciones de *FMRI* también pueden conducir al síndrome de temblor y ataxia relacionado con el cromosoma X frágil (FXTAS), una enfermedad neurodegenerativa de aparición tardía con características de ataxia y temblor intencional junto con otros hallazgos neuropsiquiátricos y del funcionamiento cognitivo (2). Ni FXPOI ni FXTAS son completamente penetrantes. El riesgo de presentar FXTAS aumenta con la edad; las mujeres se ven afectadas con menor frecuencia y de forma más leve que los hombres, con índices aproximados estimados del 8% al 16.5% en el caso de mujeres de más de 50 años. Debido a las diversas manifestaciones clínicas de las mutaciones de *FMRI* y debido a que el número de repeticiones CGG en los portadores de la premutación es inestable,

plido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, la adquisición de datos o el análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en relación con su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

**Declaración de los autores o posibles conflictos de interés:** Tras la presentación del manuscrito, todos los autores completaron el formulario de declaración del autor. Declaraciones o posibles conflictos de interés:

**Empleo o liderazgo:** No se declara.

**Papel del consultor o asesor:** No se declara.

**Propiedad de acciones:** No se declara.

**Honorarios:** No se declara.

**Financiamiento de la investigación:** L. Nelson, Intramural Research Program in Reproductive and Adult Endocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health. (Programa de Investigación Interno en Endocrinología Reproductiva y de Adultos, Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver, Institutos Nacionales de Salud).

**Testimonio de expertos:** No se declara.

**Patentes:** No se declara.

y habitualmente atraviesa una expansión considerable durante la ovogénesis, la identificación de un portador de la premutación a través de la presentación inicial con FXPOI requiere el asesoramiento genético de expertos. Uno de los alelos *FMRI* de esta paciente presentaba 82 repeticiones y el otro 51. El alelo intermedio no se consideraría contribuyente a FXPOI. Se ha estimado que un alelo con 82 repeticiones presenta un riesgo de aproximadamente el 58% de expansión a una mutación total (>200 repeticiones). Su estado de *FMRI* presenta repercusiones significativas para futuras cuestiones del estado general (p. ej., riesgo de FXTAS) y reproductivas (riesgo de embarazo espontáneo, opciones de reproducción). Asimismo, esta conclusión presenta repercusiones significativas para las pruebas de otros miembros de la familia (tanto hombres como mujeres) que pueden albergar mutaciones *FMRI*. El retraso en el desarrollo de su hermano puede asociarse con una mutación de *FMRI*. Continúa habiendo una ampliación de las manifestaciones neuropsicológicas variables de las premutaciones de *FMRI*. También existe un análisis considerable en la documentación respecto de la edad apropiada a la cual debe realizarse la detección de posibles portadores (3).

---

University of Minnesota, Department of Laboratory Medicine and Pathology, (Universidad de Minnesota, Departamento de Medicina de Laboratorio y Patología), Minneapolis, MN.

\* Dirigir correspondencia para este autor a: University of Minnesota, Dept of Lab Medicine and Pathology, Mayo Mail Code 609, Minneapolis, MN 55455. Correo electrónico: hirsch003@umn.edu.

Recibido para la publicación el 31 de octubre de 2013. Aceptado para la publicación el 1 de noviembre de 2013.

DOI: DOI: 10.1373/clinchem.2013.217265

---

**Contribuciones de los autores:** Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, la adquisición de datos o el análisis e interpretación

de estos; (b) redacción o revisión del artículo en relación con su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

**Declaración de los autores o posibles conflictos de interés:** Ningún autor declaró ningún conflicto de interés posible.

### Referencias

1. Finucane B, Abrams L, Cronister A, Archibald AD, Bennett RL, McConkie-Rosell A. Genetic counseling and testing for FMR1 gene mutations: practice guidelines of the National Society of Genetic Counselors. (Asesoramiento genético y pruebas de mutaciones genéticas de FMR1: guía práctica de la Sociedad Nacional de Asesores Genéticos). *J Genet Couns.* 2012;21:752–60.
2. Hagerman R, Hagerman P. Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. (Avances en la comprensión clínica y molecular del síndrome de temblor y ataxia relacionado con el cromosoma X frágil y la premutación FMR1). *Lancet Neurol.* 2013;12:786–98.
3. Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, Smith RJH, Stephens K, Saul RA, Tarleton JC. FMR1-related disorders. (Trastornos relacionados con FMR1). En: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, Smith RJH, Stephens K, eds. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle (Universidad de Washington, Seattle); 1998 (actualizado abril de 2012). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/> (Acceso en noviembre de 2013).