Casos Clínicos

ENDOMETRIOSIS FAMILIAR: REPORTE DE UNA FAMILIA CON HERENCIA MENDELIANA

Guillermo Lay-Son R.¹, Arlette Adaury E.², Hugo Salinas P.², Silvia Castillo T.¹

¹Unidad de Genética, Departamento de Medicina, ²Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

RESUMEN

La endometriosis es una causa importante de dolor pélvico e infertilidad en las mujeres premenopáusicas. Aunque poco se conoce sobre su etiopatogenia, se considera como un trastorno multifactorial donde se conjugan elementos endocrinológicos, inmunológicos, ambientales y genéticos. El estudio de genes candidatos no ha sido exitoso en la ubicación de genes de susceptibilidad. Se reporta una familia con tres hermanas afectadas de endometriosis, se comenta su evolución y posibles implicancias genéticas.

PALABRAS CLAVE: *Endometriosis, genética*

SUMMARY

Endometriosis is an important cause of pelvic pain and infertility in the premenopausal women. Although few is known about its etiology, it is recognized as a multifactorial disorder where endocrine, immunologic, environmental and genetic factors, join together. The study of candidate genes has failed in the location of genes of susceptibility. We report a family where three sisters are affected by endometriosis; their evolution and possible genetic implications are commented.

KEY WORDS: *Endometriosis, genetic*

INTRODUCCIÓN

La endometriosis consiste en la presencia y crecimiento de tejido endometrial en una ubicación aberrante, fuera de la cavidad uterina. Es un trastorno ginecológico relativamente común; se describe una prevalencia de 33% en mujeres con dolor pélvico crónico y una incidencia entre 30-45% en mujeres con infertilidad (1). El dolor pélvico crónico femenino se presenta con una prevalencia de 3,8%; generalmente la etiología no es clara, y se asocia a múltiples enfermedades, juzgando la endometriosis un factor protagónico, con una asociación de más de 60% (2).

Afecta a mujeres en etapa de reproducción, limita la fertilidad y puede producir serios daños a

la salud, aunque raras veces es causa de muerte. En parejas normales, la fecundidad mensual está en rangos de 0,15 a 0,20 y disminuye progresivamente con la edad. En mujeres con endometriosis e infertilidad, la fecundidad mensual está en rangos de 0,02 a 0,10. Estudios previos demostraban que el 25-50% de mujeres infértiles tenían endometriosis y que 30 a 50% de mujeres con endometriosis eran infértiles. Existe una mayor prevalencia de endometriosis en mujeres infértiles (48%) comparadas con mujeres fértiles que se someten a esterilización tubaria (5%) (3). Otros estudios han demostrado que la mujer infértil tiene 6 a 8 veces más probabilidad de tener endometriosis que la mujer fértil. Sin embargo la hipótesis de que la endometriosis cause infertilidad o

una disminución de la fecundidad es controversial. Aunque existe razonable evidencia para demostrar una asociación entre endometriosis e infertilidad, una relación causa-efecto no ha sido establecida.

Aunque no es considerada una patología maligna, implica un trastorno intrínseco en la proliferación y adhesión celular similar a una neoplasia, donde tiene la capacidad de invadir localmente y a distancia, sin embargo, raramente es fatal (4). Distintas perspectivas sugieren que se trata de un trastorno de tipo multifactorial, donde interactúan factores genéticos, endocrinos, inmunológicos y ambientales (4, 5, 6).

Reportamos una familia con tres hermanas diagnosticadas con endometriosis, con infertilidad de dos de ellas debido a la severidad de las manifestaciones. Dentro de su genealogía, una tía paterna tuvo una historia ginecológica altamente sugerente de endometriosis. En esta familia habría un patrón de herencia autosómica dominante desde la familia paterna con una expresión clínica muy severa.

Diversos estudios han documentado una predisposición familiar para la endometriosis. (7, 8, 9). Sin embargo, la agregación familiar de cualquier enfermedad, no implica exclusivamente una causa genética ya que las familias también poseen un ambiente en común. Análisis en pares de gemelos han establecido una mayor concordancia en gemelos monocigóticos que en los dicigóticos (10, 11), lo que confirma que existe un componente genético de relevancia.

Actualmente, se acepta que las familiares de primer grado de mujeres afectadas tienen entre un 5 a 8% de riesgo de padecer endometriosis (6, 8). Este porcentaje de riesgo está dentro de las magnitudes habituales de trastornos con herencia poligénica/multifactorial como la mayoría de las enfermedades comunes, no obstante, hay reportes de casos familiares que muestran un patrón de herencia mendeliano o monogénico, concordante con una transmisión autosómica dominante (8).

Durante las últimas décadas se han tratado de ubicar los genes responsables de la endometriosis (6, 12). Sin embargo, los análisis de ligamiento en grandes grupos de pacientes han sido poco concluyentes e incluso contradictorios entre distintos centros de investigación (6, 12, 13). Nuevas técnicas de biología molecular han permitido un análisis más detallado (14). Se han caracterizado las alteraciones más frecuentes en líneas celulares (15) y en tejidos con endometriosis (16). Aunque se ha obtenido un gran caudal de información, no

ha sido suficiente para identificar los genes relevantes en el origen de la endometriosis.

Se ha especulado con la participación de una gran variedad de genes candidatos en endometriosis (6, 7, 17), como genes reguladores del ciclo celular; genes para enzimas de detoxificación; genes de receptores esteroidales; genes relacionados con el sistema inmunológico; genes del metabolismo de la galactosa; genes de adhesión celular; genes angiogénicos; genes para enzimas de matriz extracelular; genes de reparación del daño del ADN entre otros. Sin embargo, no se ha podido determinar el verdadero rol que juega cada uno de ellos en esta enfermedad (6, 7).

Se necesita organizar toda la información disponible, estandarizar y validar resultados, para poder entender la complejidad de los procesos involucrados en el desarrollo de la endometriosis.

Debido a que la endometriosis tiene un comportamiento invasor del tipo metastásico, los genes involucrados debieran corresponder a genes que codifican proteínas de adhesión celular y enzimas que degradan la matriz extracelular (18, 19).

CASO CLÍNICO

Se presenta una familia con tres hermanas afectadas con endometriosis severa documentado con hallazgos clínicos y operatorios, además de una tía paterna fallecida que tuvo problemas menstruales severos con metrorragia y dolor importantes, asociado a infertilidad (Figura 1).

Entre los datos paternos destaca que su padre no tenía antecedentes médicos relevantes y falleció por complicaciones de un accidente cerebro vascular a los 59 años. La madre tiene hipertensión arterial e hipotiroidismo en tratamiento. Sus padres tuvieron 7 embarazos, con 3 partos vaginales y 4 abortos espontáneos, para los cuales no se realizaron estudios anatomopatológicos ni tampoco citogenéticos.

Todas las hermanas tuvieron dismenorrea severa y fueron sometidas a videolaparoscopia que verificó: endometriosis pélvica extensa con compromiso de útero, ligamento úterosacro, anexos, peritoneo e intestino.

La hermana mayor de 41 años, tuvo menarquia a los 15 años, con ciclos menstruales regulares asociado a dismenorrea y menorragia frecuentes. Tuvo cuatro embarazos, uno de ellos gemelar. El diagnóstico de endometriosis se realizó previo a su último embarazo, después de lo cual se efectuó a los 33 años, una histerectomía total con anexectomía bilateral.

Figura 1. Genealogía de la familia. Los individuos III-10, III-12 y III-14 fueron diagnosticados y tratados quirúrgicamente por endometriosis severa. El individuo II-3 tuvo infertilidad primaria, y una historia clínica sugerente de endometriosis.

La segunda hermana de 38 años, con menarquia a los 13 años, con menstruaciones regulares y sin dolor al inicio. Posteriormente, cursó con menorragia, dismenorrea e infertilidad primaria. Debido a una endometriosis severa con adherencias y focos endometriósicos en el intestino y ovarios, requirió una histerectomía total con anexectomía bilateral.

La hermana menor de 34 años, con menarquia a los 13 años, presentó menstruaciones regulares, con menorragia y dismenorrea severa. También fue vista por infertilidad primaria, motivo por el cual se diagnosticó la endometriosis. Tuvo una perforación intestinal secundaria, por lo que se realizó colostomía, con posterior reconstitución del tránsito intestinal. Además se practicó salpingooforectomía unilateral.

La tía paterna tenía una historia de dismenorrea muy similar, asociado a infertilidad. Tuvo una obstrucción intestinal con sepsis secundaria y muerte. Estos antecedentes son altamente sugerentes de una endometriosis pélvica severa.

DISCUSIÓN

Este reporte muestra una familia que presenta más de una generación de afectadas con endometriosis, las cuales han cursado con manifestaciones severas de la enfermedad con dolor pélvico crónico, dismenorrea, con infertilidad primaria (exceptuando sólo una de las pacientes), además con focos de colonización en las trompas, los ovarios y el intestino, requiriendo manejo quirúrgico agresivo. Esta familia presenta concordancia con un patrón de herencia mendeliano con un espectro de expresión más severo que lo habitual. Si sólo observamos los antecedentes de las tres her-

manas podríamos especular sobre una herencia autosómica recesiva. Sin embargo, no tenemos antecedentes de consanguinidad de los padres y además existe una tía paterna que tiene una historia gineco-obstétrica muy similar a sus sobrinas. Debido a que la endometriosis es un rasgo limitado al sexo femenino, podemos suponer que el padre fue un portador obligado apoyando la transmisión autosómica dominante.

El hecho que existan 4 abortos espontáneos en esta genealogía es relevante, debido a que puede hacer notar alguna causa citogenética o genética subyacente, que aún no se ha estudiado adecuadamente. Esta genealogía es compatible y puede corresponder a una forma autosómica dominante, sin poder descartar una herencia autosómica recesiva o incluso dominante ligada al cromosoma X.

Esto reafirma la premisa de que la endometriosis engloba a un grupo heterogéneo de trastornos, en que pueden coexistir formas mendelianas.

CONCLUSIÓN

Lo reportado muestra que probablemente en esta familia, como en algunas neoplasias hereditarias, la alteración predominante de un único gen predispone a la aparición más temprana y severa de esta enfermedad, a diferencia de los casos de aparición esporádica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Droegemueller W. Endometriosis and Adenomyosis. Ch. 19. En: Stenchever MA, Droegemueller W, Herbst AL, Mishell DR (eds): Comprehensive Gynecology, 4th ed., St Louis, Mo, Mosby, Inc 2001; 531-54.

2. Howard F. Chronic Pelvic Pain. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 594-611.
 3. The practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and Infertility. *Fertility and Sterility* 2004; 82(Suppl 1): 40-45.
 4. Varma R, Rollason T, Gupta JK, Maher ER. Endometriosis and the neoplastic process. *Reproduction* 2004; 127(3): 293-304.
 5. Swiersz, LM. Role of Endometriosis in Cancer and Tumor Development. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 281-92.
 6. Bischoff F, Simpson JL. Genetics of endometriosis: heritability and candidate genes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(2): 219-232.
 7. Wenzl R, Kiesel L, Huber JC, Wieser F. Endometriosis: A genetic disease. *Drugs Today* 2003; 39(12): 961-972.
 8. Frey G, Bluefield W. The familial occurrence of endometriosis; report of five instances and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 73(2): 418-421.
 9. Kashima K, Ishimaru T, Okamura H, Suginami H, Ikuma K, Murakami T, Iwashita M, Tanaka K. Familial risk among Japanese patients with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstetr* 2004; 84(1): 61-64.
 10. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril* 1997; 68(5): 941-942.
 11. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril* 1999; 71(4): 701-10.
 12. Kennedy S. Genetics of Endometriosis: A Review of the Positional Cloning Approaches. *Semin Reprod Med* 2003; 21(2): 111-118.
 13. Treloar S, Hadfield R, Montgomery G, Lambert A, Wicks J, Barlow DH, O'Connor DT, Kennedy S. The International Endogene Study: a collection of families for genetic research in endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78(4): 679-85.
 14. Gogusev J, Bouquet de Joliniere J, Telvi L, Doussau M, du Manoir S, Stojkoski A, Levardon M. Detection of DNA copy number changes in human endometriosis by comparative genomic hybridization. *Hum Genet* 1999; 105(5): 444-451.
 15. Gogusev J, Bouquet de Joliniere J, Telvi L, Doussau M, du Manoir S, Stojkoski A, Levardon M. Genetic abnormalities detected by comparative genomic hybridization in a human endometriosis-derived cell line. *Mol Hum Reprod* 2000; 6(9): 821-827.
 16. Gogusev J, Bouquet de Joliniere J, Telvi L, Doussau M, Stojkoski A, Levardon M. Cellular and genetic constitution of human endometriosis tissues. *J Soc Gynecol Investig* 2000; 7(2): 79-87.
 17. Campbell IG, Thomas EJ. Endometriosis: candidate genes. *Hum Reprod Update* 2001; 7(1): 15-20.
 18. Witz CA. Cell adhesion molecules and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21(2): 173-182.
 19. Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21(2): 155-164.
-