

Trastornos de la fertilidad y aberraciones cromosómicas asociadas

Fertility disorders and associated chromosomal aberrations

MsC. Héctor I Pimentel Benítez^I; Lic. Nelson Martín Cuesta^{II}; Ing. Aniorland García Borrego^{III}; Dra. Zoraya Gómez Benítez^{IV}; Dra. Elizabeth Angulo Cebada^V; Hilda E. Iglesias Carnot^{VI}

I Máster en Ciencias en Genética Médica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial Genética Médica de Camagüey. Camagüey, Cuba. pimentel@iscmc.cmw.sld.cu

II Licenciado en Ciencias Biológicas. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey. Camagüey, Cuba.

III Ingeniero. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey. Camagüey, Cuba.

IV Doctora en Medicina. Especialista en I Grado en Histología. Profesora Asistente. Máster en Ciencias de la Educación Superior. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

V Doctora en Medicina. Especialista en I Grado en Genética Clínica. Profesora Instructora. Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey. Camagüey, Cuba.

VI Máster en Ciencias de la Educación Superior. Profesora Titular y Consultante. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: en la actualidad, a pesar de contar con herramientas diagnósticas moleculares, el cariotipo en sangre periférica es la primera línea de estudio para detectar problemas cromosómicos en la pareja infértil. **Objetivo:** describir los resultados del diagnóstico citogenético postnatal, realizado a pacientes con trastornos de la fertilidad en los que se sospecha la presencia de una cromosomopatía como causa de los mismos. **Método:** se realizó una investigación descriptiva y retrospectiva a partir de los resultados del diagnóstico cromosómico en sangre periférica y los motivos de indicación para el mismo. El universo estuvo constituido por doscientos ochenta y siete pacientes remitidos al

Laboratorio de Citogenética del Centro Provincial de Genética Médica, entre los años 1987 y 2009. Los datos primarios se obtuvieron de los registros del Laboratorio de Citogenética y fueron vertidos en un modelo de recolección, procesados estadísticamente y mostrados en gráficos y tablas de distribución de frecuencias. **Resultados:** se describen 91 cromosomopatías, en sujetos mayormente femeninos (fenotípica y cromosómicamente). Entre ellas el síndrome Turner y sus variantes fue el más representado. Los trastornos reproductivos y la confirmación o exclusión de síndromes genéticos fueron los motivos de indicación más frecuentes para el examen citogenético. **Conclusiones:** el diagnóstico cromosómico constituye una importante herramienta para la detección de anomalías cromosómicas involucradas en los trastornos de la fertilidad.

DeSC: TRASTORNOS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES/diagnóstico; INFERTILIDAD FEMENINA; EPITEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA; ANÁLISIS CITOGÉNÉTICO.

ABSTRACT

Background: nowadays, in spite of the development of molecular diagnostic tools, the karyotype in peripheral blood is the first line of study to detect chromosomal abnormalities in the infertile couple. **Objective:** to describe the results of postnatal cytogenetic diagnoses performed on patients with fertility disorders when the presence of a chromosomopathy is suspected to be the cause. **Method:** a retrospective and descriptive research was performed from the results of chromosomal studies in peripheral blood and the indications of those studies. The studied universe included two hundred and eighty-seven patients referred to the Cytogenetics Laboratory of the Provincial Center of Medical Genetics, from 1987 to 2009. The obtained data were processed, analyzed and displayed in charts and tables of frequencies' distribution. **Results:** ninety-one chromosomopathies are described, mainly in female subjects (phenotypically and chromosomally). Turner's syndrome and its variants were the most represented. The reproductive disorders and the confirmation or exclusion of genetic syndromes were the most frequent indication of a cytogenetic study. **Conclusions:** chromosomal diagnosis constitutes an important tool for the detection of chromosomal anomalies involved in fertility disorders.

DeSC: SEX CHROMOSOME DISORDERS/diagnosis; INFERTILITY, FEMALE; EPIDEMIOLOGY, DESCRIPTIVE; CYTOGENETIC ANALYSIS.

INTRODUCCIÓN

El término infertilidad refiere a la persona infecunda, y constituye uno de los conceptos más controvertidos en la medicina de la reproducción, la misma, es un problema que afecta a hombres y mujeres en todo el mundo. Aún cuando las estimaciones de su incidencia no son muy precisas y varían según la región geográfica, aproximadamente el 10-15 % de las parejas experimentan algún trastorno de la fertilidad durante su vida fértil.¹

Otros autores señalan que las alteraciones estructurales y numéricas de los cromosomas sexuales, constituyen la causa principal de infertilidad masculina.^{2,3}

Diferentes estudios demuestran que las alteraciones cromosómicas son más frecuentes en la pareja infértil que en la población general.⁴⁻⁷

Como parte del proceso natural de evolución, cuando estas alteraciones cromosómicas coexisten en las células germinales pueden transmitirse a los gametos y a la descendencia; en otros casos pueden llevar a un arresto en la gametogénesis o al desarrollo de gametos con alteraciones cromosómicas no balanceadas, definidas estas como toda aberración cromosómica que afecte al genoma por exceso o por defecto del complemento cromosómico característico del genoma humano.⁸

Un gran número de estudios aconsejan el análisis citogenético con el propósito de identificar alteraciones cromosómicas relacionadas con la infertilidad y padecimientos que pudieran afectar el embarazo o su posible transmisión a la descendencia.⁹⁻¹¹

Los trastornos reproductivos, las anomalías de la diferenciación sexual y del desarrollo, así como los síndromes genéticos entre otras causas, afectan a un gran número de personas y parejas, lo que provoca sufrimiento personal y disfunción de la dinámica familiar.

En la actualidad, a pesar de contar con herramientas diagnósticas moleculares, el cariotipo en sangre periférica es la primera línea de estudio para detectar problemas cromosómicos en la pareja y en personas infértiles.¹²

Por tales motivos es objetivo de esta investigación describir los resultados del diagnóstico citogenético postnatal, realizado a pacientes con trastornos de la fertilidad en los que se sospechaba la presencia de una cromosomopatía como causa de los mismos y de esta manera ofrecer a estas personas conocimiento acerca de su condición genética y en base a esta poder elegir por la conducta reproductiva más conveniente a esa condición.

MÉTODOS

Se realizó una investigación descriptiva y retrospectiva a partir de los resultados del estudio cromosómico en sangre periférica y los motivos de indicación para el mismo. El universo de estudio estuvo constituido por 287 pacientes remitidos al Laboratorio de Citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey, procedentes de las consultas externas de los servicios de Endocrinología, Infertilidad, Urología y Genética Clínica del territorio, desde el año 1987 hasta el 2009. La muestra no probabilística estuvo constituida por los 91 pacientes en los que el estudio cromosómico mostró cariotipos alterados. El estudio citogenético se realizó a partir de la sangre periférica; los cromosomas se obtuvieron según el procedimiento seguido por Ram S. Verma y Harbin Babu.¹³ Se realizó bandeo cromosómico Giemsa-Tripsina-Giemsa (GTG).¹⁴ Se analizaron 20 metafases en cada caso, en cada uno de ellos concluyeron con su correspondiente fórmula cromosómica.¹⁵ Los datos primarios se obtuvieron de los registros del Laboratorio de Citogenética y fueron vertidos en un modelo de recolección, procesados estadísticamente y mostrados en gráficos y tablas de distribución de frecuencias para su mejor descripción y discusión.

Las indicaciones para los estudios se agruparon en:

Trastornos reproductivos: infertilidad o esterilidad, azoospermia, oligospermia y fallas reproductivas.

Anomalías de la diferenciación sexual y del desarrollo: anomalías del clítoris, anomalías de labios mayores o menores, amenorrea primaria o secundaria e hipospadias.

Confirmación o exclusión de síndromes genéticos: síndrome Klinefelter, síndrome Turner, entre otros.

Otras: exposición a pesticidas, tratamiento con radio y quimioterapia.

En el período que se describe se realizaron 287 estudios cromosómicos postnatales cuyos motivos de indicación era la sospecha clínica de alguna cromosomopatía como causa de un trastorno de la fertilidad. Se obtuvieron 196 cariotipos normales. (Gráfico 1)

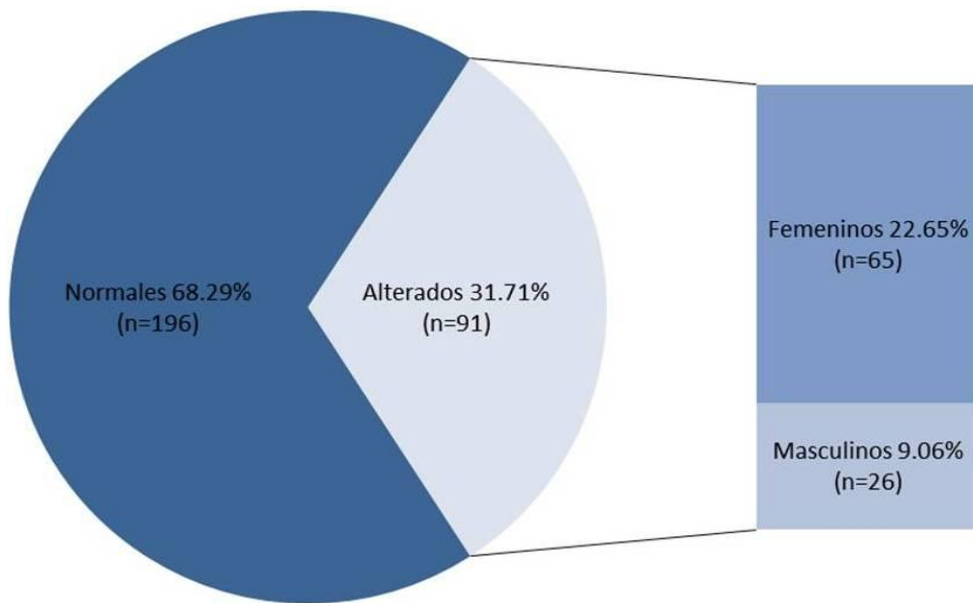


Gráfico 1. Cariotipos diagnosticados en pacientes con trastornos de la fertilidad

En el 31.71 % restante se confirmó la presencia de una anomalía cromosómica; de estos 65 fueron cariotipos femeninos y 26 cariotipos masculinos. La fórmula cromosómica 45, X y la variante etiológica 45,X/46,XX fueron las más frecuentes (n=37 y n=26 respectivamente), lo que representó el 94.02 % de las 67 pacientes estudiadas. Es importante señalar que entre estos pacientes se detectaron dos con cariotipos masculinos, lo que incrementó la incidencia de cariotipos masculinos diagnosticados en el estudio. (Tabla 1)

Tabla 1. Cariotipos de pacientes con fenotipo femenino y trastornos de la fertilidad

Cariotipo	No.	%
45,X	37	55.22
45,X/46,XX	26	38.82
46,XY	2	2.98
47,XXX/46,XX	1	1.49
45,X/46,X,iX(q10)	1	1.49
Total	67	100

Con respecto a los cariotipos de pacientes fenotípicamente masculinos y que presentaron trastornos de la fertilidad, el cariotipo 47, XXY se presentó en el 55.22 % de los pacientes y el mosaicismo de igual fórmula cromosómica en la línea celular aberrada en el 20.83 %, estos fueron los de mayor representación. Significativo fue el hecho de que el 12.51 % de estos pacientes presentasen aberraciones cromosómicas estructurales, específicamente translocaciones e inversiones. (Tabla 2)

Tabla 2. Cariotipos de pacientes con fenotipo masculino y trastornos de fertilidad

Cariotipo	No.	%
47,XXY	14	58.32
47,XXY/46,XY	5	20.83
46,XX/46,XY	1	4.17
45,X/46,XY	1	4.17
45,XY,t(13;14)	1	4.17
46,XY,inv,(4)(p14q22)	1	4.17
46,XY,t(5;9)(q35;q22)	1	4.17
Total	24	100.00

Según los principales motivos de indicación para el estudio cromosómico postnatal, la confirmación o exclusión de síndromes genéticos, tales con el síndrome Turner y Klinefelter unidos y sus respectivos mosaicismos constituyeron los más frecuentes del total de indicaciones con un 50.5 %. Los trastornos reproductivos ocuparon el segundo lugar en frecuencia (35.53 %), encontrándose entre ellos la infertilidad o esterilidad, las fallas reproductivas y las anomalías de la espermatogénesis. La exposición a pesticidas y el tratamiento con radio y quimioterapia constituyeron motivos de indicación de baja frecuencia de aparición con un 2.10 % y 1.40 % cada uno. (Tabla 3)

Tabla 3. Motivo de indicación para el diagnóstico cromosómico

Motivo de indicación	No.	%
Trastornos reproductivos	102	35.53
Infertilidad o Esterilidad	33	11.50
Azoospermia	18	6.27
Oligospermia	23	8.00
Fallas reproductivas	28	9.76
Anormalidades de la diferenciación sexual y del desarrollo	30	10.47
Anomalías del dítoris	2	0.70
Anomalías de labios mayores o menores	2	0.70
Amenorrea primaria o secundaria	18	6.27
Hipospadias	8	2.80
Confirmación o exclusión de síndromes genéticos	145	50.5
Síndrome Klinefelter	23	8
Síndrome Turner	42	14.62
Alta Talla	13	4.53
Baja Talla	32	11.15
Mosaicos	35	12.20
Otras	10	3.5
Exposición a pesticidas	6	2.10
Tratamientos con radio y quimioterapia	4	1.40
Total	287	100

DISCUSIÓN

Las fallas reproductivas constituyen un importante capítulo de estudio de la Genética Médica. Los defectos genéticos son causa de parte de las fallas reproductivas; entre estos defectos las anomalías cromosómicas ocurren más frecuentemente como causa de infertilidad y de pérdidas de embarazos.¹⁶⁻¹⁸ La positividad de los estudios cromosómicos constituye el valor que indica la efectividad de las técnicas utilizadas para lograr los objetivos trazados, en este estudio la misma fue menos de la mitad, lo que resultó muy similar a estudios realizados por otros autores.^{5,7, 19} Se apreció indirectamente la calidad de la pesquisa clínica realizada por las diferentes especialidades médicas que remiten para la realización del estudio cromosómico, ya que el número de cariotipos normales que se obtuvieron fueron más del doble de los positivos. La prevalencia de aberraciones cromosómicas detectadas en pacientes femeninas fue superior a la encontrada en pacientes masculinos; aspectos semejantes a éstos se reportan en la literatura,^{4, 6,12} esto se debe a

diferentes causas, entre estas el tipo de población estudiada, los criterios de selección y el tipo de aberración cromosómica reportada.⁷ Independientemente a estos criterios, el problema de la fertilidad es una situación que preocupa y tiene mayor repercusión desde el punto de vista social en la mujer que en el hombre, ya que las féminas se preocupan más por los aspectos médicos que los hombres. Entre los resultados normales se encuentran variantes polimórficas, consideradas variantes normales según los protocolos de diagnósticos establecidos en Cuba, pero que otros autores contemplan su posible repercusión en el proceso reproductivo.²⁰⁻²³

El síndrome Turner (45,X) y su mosaico cromosómico (45,X/46,XX), son los de mayor prevalencia entre los cariotipos de pacientes fenotípicamente femeninas; resultado similar se reportan por varios autores.^{12, 24} La alteración genética de este síndrome afecta mayoritariamente la esfera reproductiva. El espectro de estigmas clínicos para su sospecha es muy amplio, por lo que su presencia en indicaciones de confirmación o exclusión es amplia. También existe la posibilidad que entre los cariotipos normales, algunos se correspondan a pacientes que presenten estigmas clínicos de este síndrome (producidos por deleciones, duplicaciones o mosaicos de baja expresión citogenética) en los que no haya sido detectada la aberración cromosómica por el limitado poder de resolución del estudio cromosómico.^{25, 26} Dos pacientes fenotípicamente femeninas fueron diagnosticadas con el síndrome de Morris o Síndrome de Insensibilidad Androgénica, lo que representó sólo el 2.98 % de los casos positivos, muy inferior al resultado de otros investigadores.¹² El diagnóstico citogenético precoz de esta enfermedad es muy importante, debido al alto riesgo de malignización de tipo gonadoblastomas y germinomas en sus cintillas gonadales, las que pueden aparecer en estos casos, y su resultado además, define la conducta terapéutica a seguir.¹²

La mayoría de los cariotipos diagnosticados de pacientes fenotípicamente masculinos y que presentaron trastornos de la fertilidad o esterilidad correspondieron al síndrome Klinefelter, (cerca del 60 %). En este estudio hubo coincidencia con los resultados reportados por otros autores,^{12, 27} donde se halló que entre las aberraciones cromosómicas numéricas el síndrome Klinefelter y sus variantes representaron más de la mitad de los diagnósticos, mientras que los mosaicos de esta condición tuvieron poca representación. El síndrome de Klinefelter ocurre en uno de cada 800 individuos varones, y entre un 10 y un 20 % de los hombres con infertilidad presentan este síndrome.¹²

En la actualidad el poder establecer criterios estrictamente definidos para indicar la realización de estudios cromosómicos a sujetos en los que se sospeche la condición de infértiles o presentar trastornos de la fertilidad es un gran reto, por lo que lo estas son muy

variadas. La confirmación o exclusión de síndromes genéticos fue la más representada. Estos síndromes presentan un amplio espectro de características clínicas, específicas de alteraciones en los cromosomas X y Y, por lo que su fenotipo debe ser evaluado individualmente. Los síndromes más frecuentes como la monosomía X (síndrome Turner) y la trisomía XXY (síndrome Klinefelter) tienen como característica común la disgenesia gonadal (gónadas no funcionales o ausentes).²⁸ En el grupo de los trastornos reproductivos donde se incluyen la infertilidad o esterilidad, los trastornos de la gametogénesis masculina y las fallas reproductivas, se encontraron alteraciones del cariotipo en el 35.53 %, este porcentaje resultó alto, pues en otros estudios los resultados oscilan entre 2.20 y 8.00 %.^{7,}²⁹ La exposición a pesticidas y el tratamiento con radio y quimioterapia fueron indicaciones con muy baja representación en este estudio y poco tratadas en la literatura consultada, a pesar de reconocerlos como factores de riesgo de infertilidad, sobre todo en las mujeres.³⁰ Los resultados de nuestro estudio nos permiten concluir que el diagnóstico cromosómico constituye una importante herramienta para la detección de anomalías cromosómicas involucradas en los trastornos de la fertilidad. Las técnicas de diagnóstico utilizadas en este estudio, no permiten detectar otras alteraciones del genoma (microdeleciones, duplicaciones, inserciones e inversiones) que también traen aparejados estos trastornos, por lo que en algunos de estos pacientes con resultados negativos, aún pudieran existir alteraciones genéticas causantes de los mismos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choe HJ, Woo KJ, Shik LJ, Tae SJ. Routine screening for classical azoospermia factor deletions of the Y chromosome in azoospermic patients with Klinefeltersíndrome. *Asian J Androl.* 2007; 9(6):815-20.
2. Ferlin A, Raicii F, Gatta V. Male infenility: role of genetic background. *ReproductiveBioMedicine.* 2007; 14:734-45.
3. Ferlin A, Garolla A, Foresta C. Chromosome abnormalities in sperm of individuals with constitutional sex chromosomal abnormalities. *Cytogenetics and GenomeResearch.* 2005; 111:310-6.
4. Kim SS, Jung SC, Kim HJ, Moon HR, Lee JS. Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 4117 cases. *J KoreanMedSci.* 1999; 14(4):373-6.

5. Vega CV, Viñas PC, Lantigua CA, del Monte SE. Defectos cromosómicos y fallas reproductivas un estudio en 452 pacientes. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 1999; 25(1):19-23.
6. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod.* 2005; 20(2):437-42.
7. Romero S, Juárez B, Galindo CG, Mendoza M, Sánchez RA. Prevalencia de alteraciones cromosómicas en pacientes infértiles estudiadas en una clínica de reproducción asistida. *Ginecol Obstet Mex.* 2009; 77(3):128-35.
8. Lantigua Cruz A. Mutaciones que afectan a los cromosomas humanos en *Introducción a la Genética Médica.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
9. Mau-Holzmann UA. Somalie chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenetic^o and GenomeResearch.* 2005; 111:317-36.
10. Portnoï MF, Aboura A, Tachdjian G. Molecular cytogenetic studies of Xq critical regions in premature ovarian failure patients. *Human Reproduction.* 2006; 21:2329-34.
11. Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Jungwirth A, Weidner W. EAU guidelines on male infertility. *EurUrol.* 2005; 48:703-11.
12. Quesada M, Bello AD, González FP, Cabrera RE. Frecuencia de aberraciones cromosómicas en sujetos con gonosomopatías. Experiencia en 19 años de trabajo. *Rev Cubana Endocrinol.* 2004; 15(2):8-16.
13. Verna RS, Babu H. *Human Chromosomes Especialiced Techniques.* 2nd ed. New York: Pergamon Press; 1995.
14. Life Technologies GIBCO-BRL. *Catalogue for cell-culture, 1996-1997.* New York: Pergamon Press; 1997.
15. Mitelman F, editor. *ISCN 1995: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (1995)* Basel: S. Karger AG; 1995.
16. Gardner RJ, Sutherland GR. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling.* New York: Oxford University Press; 1989.
17. Bhasin M. Human Populations Cytogenetics: a Review. *Int J Hum Genet.* 2005; 5:83-152.
18. Riccaboni A, Lalatta F, Caliarì H, Bonetti S. Genetic screening in 2710 infertile candidate couples for assisted reproductive techniques: results of application of Italian guidelines for the appropriate use of genetic test. *Fert Steril.* 2008; 89(4):800-8.
19. Estay FA, Parra LR, Benítez CH. Alteraciones Cromosómicas en linfocitos de sangre periférica. *Rev Chilena de Pediatr.* 2007; 78(4):363-8.

20. Madon P, Athalye A, Parikh F. Polimorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. *ReprodBiomed.* 2005; 11(6):726-32.
21. Krausz C, Giachini C. Genetic risk factors in male infertility. *Arch Androl J Reprod Syst.* 2007; 53:125-33.
22. Goumy C, Mihailescu M, Tchirkov A. An unusual familial chromosome 9 "variant" with variable phenotype: characterization by CGH analysis. *Morphologie.* 2005; 89:71-5.
23. Demirhan O, Pazarbasi A, Suleymanova-Karahan D, Tanriverdi N, Kilinic Y. Correlation of clinical phenotype with a pericentric inversion of chromosome 9 and genetic counseling. *SaudiMed J.* 2008; 29:946-51.
24. Jaubert F, Nihoul-Fekete C, Lortat-Jacob S, Josso N, Fellous M. Hermaphroditism pathology. *Rom J Morphol Embryol.* 2004; 45:41-51.
25. Bondy CA. Turner Syndrome. *Horm Res.* 2009; 71(1):38-50.
26. Orejas GL, Gaztelu LN, Estévez MS, Cos-Gayón MA, Blanco MA, Castellanos R. Lowstature in males with normal phenotype and 45,X/46,XY mosaicism. *An Pediatr.* 2008; 68(2):140-2.
27. Lisutka Y, Bock A. Evidence of skewed X chromosome inactivation in 47XXY and 48XXYY Klinefelter patients. *Am J MedGenet.* 2001; 98:25-31. *Am J Med Genet.* 2001; 98:25-31.
28. Patton PE, Bataglia DE. Contemporary endocrinology: Office andrology. New Jersey: Humana PressInc; 2005.
29. Mohammed F, Al-Yatma F, Al-Bader M, Tayel SM. Primary male infertility in Kuwait: a cytogenetic and molecular study of 289 infertile Kuwaiti patients. *Andrologia.* 2007; 39:87-92.
30. Romero RR, Romero GG, Abortes MI, Gerardo MH. Factores de riesgo asociados con infertilidad femenina. *Ginecol Obstet Mex.* 2008; 76(12):717-21.

Recibido: 20 de noviembre de 2010

Aprobado: 7 de septiembre de 2011

MSc. Héctor I Pimentel Benítez. Email: pimentel@iscmc.cmw.sld.cu