

Estudio de Meiosis:

Algunos varones estériles, además de las pruebas diagnósticas que forman parte del estudio básico, son subsidiarios de otros estudios enfocados al diagnóstico de las anomalías genéticas y cromosomopatías que pueden ser causa de esterilidad e infertilidad.

¿Cómo las anomalías genéticas o cromosómicas pueden ser causa de esterilidad?

Básicamente pueden serlo a través de tres mecanismos:

- 1- Por alteración de la espermatogénesis o producción de espermatozoides
- 2- Por alteración del transporte de los espermatozoides
- 3- Por la formación de espermatozoides con alteraciones cromosómicas (Aneuploides)

¿Cuáles son las anomalías genéticas o cromosómicas relacionadas con la esterilidad?

Si bien existen muchas otras, las que con mayor frecuencia se relacionan con la esterilidad son:

- 1- Anomalías cromosómicas constitucionales
- 2- Anomalías limitadas a las células germinales
- 3- Microdelecciones del cromosoma Y
- 4- Mutaciones en el gen CFTR de la fibrosis quística (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator)

¿Qué son las anomalías cromosómicas constitucionales?

Son las que afectan a los cromosomas de las células somáticas humanas, aunque pueden ser muy complejas, básicamente distinguimos dos tipos: numéricas (pérdida y/o ganancia de uno o varios cromosomas completos que pueden afectar tanto a los autosomas como a los cromosomas sexuales) y estructurales (implican cambios en la estructura de uno o varios cromosomas). Ambos tipos pueden darse simultáneamente. Las células somáticas humanas tienen 46 cromosomas: 22 pares de cromosomas homólogos o autosomas (los cromosomas 1 a 22) y dos cromosomas sexuales. A esto se le llama el número diploide. Las mujeres tienen dos cromosomas X (46, XX) mientras que los varones tienen un X y un Y (46, XY). Generalmente, la pérdida de cromosomas tiene mayor repercusión en un individuo que la ganancia, aunque ésta también puede tener consecuencias serias. Y la pérdida o ganancia de un autosoma tiene consecuencias más graves que la de un cromosoma sexual.

¿Son frecuentes este tipo de anomalías en pacientes estériles?

La incidencia de anomalías cromosómicas constitucionales es unas 13 veces superior en la población de pacientes estériles que en la población general. Siendo más frecuente la alteración de los cromosomas sexuales que la de los autosomas. Por otro lado en los pacientes estériles o infértiles, la incidencia de anomalías cromosómicas constitucionales es inversamente proporcional al recuento espermático, por tanto cuanto más bajo es el número de espermatozoides en el seminograma, más riesgo de padecer una de estas anomalías. Su incidencia en pacientes estériles oscila entre el 2% en normozoospermias al 13% en azoospermias.

¿Cómo puedo saber si padezco una alteración cromosómica?

Mediante la realización de un estudio de cariotipo en una muestra de sangre.

¿En qué casos está indicado el estudio de cariotipo?

El estudio de cariotipo debería realizarse en todo paciente que consulte por esterilidad, siendo imprescindible en los casos de azoospermia, oligozoospermia severa (con o sin asteno y/o teratozoospermia), normozoospermia con abortos recurrentes y en especial en pacientes subsidiarios de tratamiento con fecundación "in vitro" con microinyección intracitoplásmica (FIV-ICSI).

¿Si el cariotipo es normal, ya no es necesario hacer más estudios cromosómicos?

Dependiendo de las características clínicas y analíticas, algunos pacientes deberán someterse a otros estudios. Los pacientes con cariotipo normal pueden presentar anomalías de la meiosis, limitadas a la línea germinal (anomalías en el apareamiento de los cromosomas homólogos, desinapsis, asinapsis). Estas anomalías darán lugar a espermatozoides aneuploides, que en caso de fecundación del oocito serán responsables de la formación de embriones inviábiles.

¿Cómo se puede saber si mis espermatozoides tienen anomalías en la carga genética?

En los últimos años, el análisis de los cromosomas se ha beneficiado de la aparición de una técnica que combina la citogenética y el estudio molecular, se trata de la hibridación in situ fluorescente (FISH). En una muestra de semen puede realizarse la FISH de espermatozoides. Sin embargo, las técnicas actuales sólo permiten analizar 5 de los 23

cromosomas (cromosomas 13, 18, 21, X, Y). Por tanto, aunque puede ser una técnica útil si existen anomalías en estos cromosomas, el estudio resulta incompleto. Por esta razón, preferimos realizar un estudio de meiosis, ya que el mismo proporciona información de todos los cromosomas.

¿Qué es la meiosis?

Como hemos dicho anteriormente, las células somáticas humanas normales tienen 46 cromosomas (número diploide), sin embargo, las células germinales (óvulo y espermatozoide) tienen 23 cromosomas: una copia de cada autosoma más un solo cromosoma sexual. A esto se le llama número haploide. Se hereda de cada progenitor un cromosoma de cada par autosómico y un cromosoma sexual. Durante la meiosis, se reduce la dotación cromosómica a la mitad, para dar lugar a células con 23 cromosomas. También se produce el "crossing-over" o intercambio génico entre los cromosomas homólogos heredados del padre y de la madre.

¿Cómo se estudian las alteraciones de la meiosis?

Desde principios de los años 80, los estudios meióticos se incluyen en los protocolos de estudio de la infertilidad masculina. Usualmente, se llevan a cabo a partir del análisis de tejido testicular obtenido mediante biopsia y se basan en la valoración del proceso meiótico a través del estudio del comportamiento cromosómico durante la primera y la segunda de las divisiones meióticas.

¿En que consiste la biopsia testicular?

Es una pequeña intervención quirúrgica que se realiza bajo anestesia local (sólo del testículo) y de forma ambulatoria (no requiere ingreso). A través de una pequeña incisión de aproximadamente un centímetro en la raíz de las bolsas del testículo se inciden las diferentes capas que rodean al testículo hasta llegar al mismo, para extraer una pequeña muestra. Las diferentes capas del testículo, así como la piel, son suturadas con puntos reabsorbibles (se caen solos sin precisar ser extraídos). Finalizada la intervención el paciente puede regresar a su domicilio. En ocasiones pueden presentarse molestias durante el postoperatorio, que ceden habitualmente con la administración local de hielo y con analgésicos.

¿En que casos está indicado el estudio de meiosis?

Diversos estudios publicados muestran una incidencia de anomalías meióticas en pacientes estériles del 4-8%. Esta cifra se incrementa hasta el 18% cuando se trata de varones con oligoastenoteratozoospermia severa ($<1.5 \times 10^6$ espermatozoides móviles /ml). En un reciente estudio realizado por nuestro grupo, presentado en el XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fertilidad celebrado en La Coruña en Mayo/2004, en 300 pacientes afectados de esterilidad o infertilidad, encontramos una incidencia de anomalías meióticas del 20.4% en los pacientes con oligoastenoteratozoospermia severa y del 18% en pacientes con astenoteratozoospermia. Así mismo, en 60 pacientes con semen normal pero que presentaban abortos recurrentes o sucesivos fracasos en FIV (mala calidad embrionaria, baja tasa de fecundación, no gestación), encontramos una incidencia de anomalías meióticas del 45%.

¿Tienen tratamiento las alteraciones del cariotipo o de la meiosis?

Estas alteraciones no tienen tratamiento y suponen un mal pronóstico de la fertilidad de quien las padece. No quiere decir que los individuos que las padecen no puedan llegar a producir un mínimo porcentaje de espermatozoides normales cromosómicamente, pero no existe ninguna técnica que nos permita separar los espermatozoides equilibrados cromosómicamente de los que no lo están, para su posterior utilización en técnicas de reproducción. Por lo que normalmente se obtendrán un elevado porcentaje de embriones inviábiles. Puede mejorarse el pronóstico de fertilidad seleccionando los embriones mediante técnicas de diagnóstico genético preimplantatorio (DGP).

¿Qué son las microdelecciones del cromosoma Y?

El cromosoma Y es el principal determinante de la diferenciación sexual masculina. El cromosoma Y contiene genes importantes para la producción de espermatozoides (espermatogénesis), desde 1976 se conoce que un 0.5% de los varones infértiles presentan deleciones (pérdida del material genético de un cromosoma) del cromosoma Yq (brazo largo del cromosoma Y). En base a estos resultados se propuso la existencia de un factor de azoospermia en Yq (AZF; Azoospermia Factor). A través de técnicas de análisis molecular basadas en PCR (Polymerase Chain Reaction) fue posible subdividir al cromosoma Y en las regiones AZFa, AZFb y AZFc atendiendo a la región del cromosoma Y que se microdeleciona en estos pacientes. Posteriormente ha sido posible aislar una familia de genes (DAZ; Deleted in Azoospermia) localizados en la región AZFc.

¿En que casos está indicado el estudio de las microdelecciones del cromosoma Y?

Las microdelecciones del brazo largo del cromosoma Y afectan aproximadamente a un 10% de los pacientes azoospermicos y a un 15% de los pacientes con oligozoospermia idiopática severa. La mayoría de microdelecciones se producen en la región AZFc y afectan al gen DAZ, siendo éste el principal candidato a explicar la azoospermia de estos pacientes. Los pacientes oligozoospermicos severos con microdelección del cromosoma Y son estériles, pero actualmente a través de la técnica de ICSI es posible que tengan descendencia. Incluso en muchos de los pacientes azoospermicos con microdelección de Yq es posible recuperar quirúrgicamente espermatozoides del testículo mediante TESA (Testicular Sperm Aspiration) o TESE (Testicular Sperm Extraction) con los que proceder a ICSI. La deleción completa y simultánea de las tres regiones (AZFa, AZFb y AZFc) parece comportar un valor pronóstico negativo ya que en todos los casos se asocia a una ausencia total de espermatozoides. Todos pacientes con una microdelección tratados con éxito a través de ICSI transmiten la microdelección y la esterilidad a su descendencia masculina, pero no a su descendencia femenina.

¿Qué son las mutaciones del gen CFTR?

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en la raza caucásica, con una prevalencia de uno en 2000-2500 recién nacidos. Una persona de cada 25 son portadoras de esta mutación. Más del 95% de hombres con FQ son estériles. El gen cuya mutación produce la FQ se denomina gen de la FQ o gen CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) según el acrónimo inglés. Se localiza en los brazos largos (q 31) del cromosoma 7. La primera mutación del gen CFTR fue descrita en 1987, habiéndose descrito en la actualidad casi 1000 mutaciones.

¿En qué casos está indicado el estudio de las mutaciones del gen CFTR?

El estudio de las mutaciones del gen CFTR estará especialmente indicado en las azoospermias por ABCD (agenesia bilateral congénita de los conductos deferentes), en la AUCD (agenesia unilateral del conducto deferente) con o sin azoospermia y en las azoospermias obstructivas. En la práctica clínica se estudian las mutaciones más frecuentes, unas 31 mutaciones, que representan aproximadamente el 75% de las mutaciones en el gen CFTR en la población española. Además, es preciso en estas parejas estudiar el gen CFTR también en la esposa, pues puede ser portadora, de una mutación del gen. De ser así, el embrión podría heredar una mutación del padre; y otra mutación de la madre y padecer manifestaciones clínicas de la Fibrosis Quística. Si la esposa es portadora de una mutación del gen CFTR, está indicado hacer diagnóstico genético preimplantatorio (DGP) es decir, estudio del gen de la CFTR en una célula, blastómero, del embrión para conocer si el embrión es afecto o sólo portador de la Fibrosis Quística.

Conclusiones:

Diversos estudios publicados muestran una incidencia de anomalías meióticas en pacientes con problemas de esterilidad de entre el 4 y el 8 por ciento.

Esta cifra aumenta hasta el 18 por ciento cuando se trata de varones con oligoastenoteratozoospermia severa.

En un reciente estudio realizado por el equipo de esterilidad de **INSTITUTO MARQUES** y presentado en el **XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fertilidad** en La Coruña en Mayo/2004, en 300 pacientes con problemas de esterilidad o infertilidad demostramos una incidencia de anomalías de meiosis de: 20,4 por ciento en pacientes con oligoastenoteratozoospermia severa y del 18 por ciento en pacientes con astenoteratozoospermia.

Así mismo, en 60 pacientes con seminograma normal, pero que presentaban historial de abortos recurrentes, o sucesivos fracasos en ciclos de FIV, encontramos una incidencia de anomalías en el estudio de meiosis del 45 por ciento.