



## Prevalencia de alteraciones cromosómicas en pacientes infértiles estudiadas en una clínica de reproducción asistida

Sergio Romero Tovar,\* Berenice Juárez Espinosa,\*\* Carlos G. Galindo García,\*\*\* Margarita Mendoza Romo,\*\*\*\* Rafael A Sánchez Usabiaga<sup>1</sup>

Nivel de evidencia: II-3

### RESUMEN

**Antecedentes:** las alteraciones cromosómicas son una de las causas frecuentes de infertilidad. No existe unanimidad para que el estudio citogenético se incluya en el procedimiento inicial de la pareja infértil.

**Objetivo:** conocer la prevalencia de las alteraciones cromosómicas en parejas infértiles en nuestra población y respaldar la indicación del estudio citogenético en el procedimiento diagnóstico inicial de la pareja infértil.

**Material y método:** estudio retrospectivo efectuado entre enero de 2004 y abril de 2007 a 787 pacientes infértiles que se dividieron en cinco grupos y a quienes se realizó un estudio citogenético.

**Resultados:** la prevalencia de alteraciones cromosómicas fue de 12.5% (98/787); de factor masculino severo 14.8% (34/229); insuficiencia ovárica prematura 14.3% (2/14); pérdida repetida de la gestación 12.3% (20/162); infertilidad idiopática 8% (9/112) y relacionadas con otras afecciones 12.2% (33/270). Las principales alteraciones correspondieron a trisomías, translocaciones y marcadores cromosómicos, sobre todo del cromosoma 9.

**Conclusiones:** los resultados de este estudio son consistentes con los reportados en la bibliografía, donde se establece mayor prevalencia de alteraciones cromosómicas en la pareja infértil comparada con la población general, lo que pone de manifiesto la importancia del estudio citogenético en el protocolo inicial diagnóstico de la pareja infértil.

**Palabras clave:** citogenética, cariotipo, infertilidad, trisomías, translocaciones.

### ABSTRACT

**Background:** Chromosomal abnormalities are a frequent cause of infertility. There is not consensus if should be included in the work-up of infertile couple.

**Objective:** to evaluate the prevalence of chromosomal abnormalities in our population of infertile couple and support the cytogenetic exam in the initial protocol.

**Patients and methods:** Retrospective study of 787 infertile patients divided in five groups, to whom a cytogenetic exam was performed between January 2004 and April 2007.

**Results:** The prevalence of general chromosomal abnormalities was 12.5% (98/787). We found a 14.8% (34/229) with severe male factor, 14.3% (2/14) with premature ovarian failure, 12.3% (20/162) with recurrent pregnancy loss, 8% (9/112) idiopathic infertility and 12.2% (33/270) associated with other causes. The major alterations correspond to trisomies, translocations, and 9 chromosome markers.

**Conclusions:** The results of this study are consistent with those reported in the literature which are associated with a greater prevalence of chromosomal abnormalities in infertile couples compared with the general population, this findings show the importance of consider the cytogenetic study in the initial diagnosis protocol of infertile couple.

**Key words:** Cytogenetic, Karyotype, Infertility, trisomies, translocations.

### RÉSUMÉ

**Antécédents:** les altérations chromosomiques sont une des causes fréquentes d'infertilité. Il n'existe pas d'unanimité pour que l'étude cytogénétique soit incluse dans le protocole initial du couple fertile.

**Objectif:** connaître la prévalence des altérations chromosomiques en couples infertiles dans notre population et appuyer l'indication de l'étude cytogénétique dans l'abordage diagnostique initial du couple infertile.

**Matériel et méthode :** étude rétrospective effectuée entre janvier 2004 et avril 2007 auprès de 787 patientes infertiles qui se sont classées en cinq groupes et à qui on a réalisé étude cytogénétique.

**Résultats:** la prévalence générale d'altérations chromosomiques a été de 12.5% (98/787). Dans les cas de facteur masculin sévère on a trouvé 14.8% (34/229) ; insuffisance ovarienne prématurée 14.3% (2/14) ; perte répétée de la gestation 12.3% (20/162) ; infertilité idiopathique 8% (9/112) et liées avec d'autres affections 12.2% (33/270). Les altérations principales ont été en correspondance avec des trisomies, des translocations et des marqueurs chromosomiques, surtout du chromosome 9.

**Conclusions:** les résultats de cette étude sont consistants avec ceux communiqués dans la bibliographie, où une majeure prévalence d'altérations chromosomiques se vincule avec le couple infertile, comparée avec la population générale, ce qui met en évidence l'importance de considérer l'étude cytogénétique dans le protocole initial diagnostique du couple infertile.

**Mots-clés:** cytogénétique, caryotype, infertilité, trisomies, translocations.

## RESUMO

**Antecedentes:** as alterações cromossômicas são uma das causas frequentes de infertilidade. Não existe unanimidade para que o estudo cito genético se inclua no protocolo inicial do parceiro infértil.

**Objetivo:** conhecer a prevalência das alterações cromossômicas em casais inférteis em nossa população e analisar a indicação do estudo cito genético na abordagem do diagnóstico inicial dos casais inférteis.

**Material e Método:** estudo retrospectivo efetuado entre janeiro de 2004 e abril de 2007 com 787 pacientes inférteis que foram divididas em cinco grupos e foram realizados estudos cito genéticos.

**Resultados:** a prevalência geral de alterações cromossômicas foi de 12,5% (98/787). Em casos de fator masculino severo foram encontrados 14,8% (34/229); insuficiência ovariana prematura 14,3% (2/14); perda repetida de gestação 12,3% (20/162); infertilidade idiopática 8% (9/112) e relacionadas com outras afeições 12,2% (33/270). As principais alterações corresponderam a trissomias, translocações e marcadores cromossômicos, sobre tudo o cromossomo 9.

**Conclusões:** o resultado deste estudo é consistente com os relatados na bibliografia, onde se vincula maior prevalência de alterações cromossômicas no casal infértil comparado com a população em geral, o que põe de manifesto a importância de considerar o estudo cito genético no protocolo inicial diagnosticado no casal infértil.

**Palavras-Chave:** cito genético, cariótipo, infertilidade, trissomias, translocações.

Diferentes estudios han demostrado que las alteraciones cromosómicas son más frecuentes en la pareja infértil que en la población general,<sup>1,2,3</sup> sin embargo, no existe un acuerdo unánime que acepte que el estudio citogenético debe incluirse en el protocolo inicial de diagnóstico de la pareja infértil.

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.<sup>4-9</sup> Ante este panorama

surge una gran preocupación porque las nuevas técnicas de reproducción asistida, sobre todo la inyección intracitoplasmática de espermatozoides, sobrepasan las barreras fisiológicas del proceso reproductivo y pueden contribuir al aumento de nacimientos de niños con malformaciones congénitas.<sup>10,11,12</sup>

En la actualidad, a pesar de contar con herramientas diagnósticas moleculares, el cariotipo en sangre periférica sigue siendo la primera línea de estudio para detectar problemas cromosómicos en la pareja infértil.

Este estudio retrospectivo permitió conocer la frecuencia de alteraciones cromosómicas en una población de parejas infértiles estudiadas en una clínica de reproducción asistida y contribuye al proceso de selección de pacientes idóneas para el diagnóstico genético previo a la implantación.

## OBJETIVO

Conocer la prevalencia de alteraciones cromosómicas en parejas infértiles en nuestra población y respaldar la indicación del estudio citogenético en el procedimiento del diagnóstico inicial de la pareja infértil.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado con 787 pacientes que viven en los estados de Querétaro, San Luis Potosí y

\* Director. Instituto Médica Fértil Querétaro.

\*\* Coordinadora del Laboratorio de Biología Molecular. Genedica.

\*\*\* Director. Instituto Médica Fértil Morelia.

\*\*\*\* Director. Instituto Médica Fértil San Luis Potosí.

<sup>1</sup> Director General. Instituto Médica Fértil.

Correspondencia: Dr. Rafael A. Sánchez Usabiaga. Prolongación Constituyentes 218, colonia El Jacal, Querétaro, CP 76180, Querétaro. E-mail: rafael@institutomf.com

Recibido: octubre, 2008. Aceptado: noviembre, 2008

Este artículo debe citarse como: Romero TS, Juárez EB, Galindo GCG, Mendoza RM, Sánchez URA. Prevalencia de alteraciones cromosómicas en pacientes infértiles estudiadas en una clínica de reproducción asistida. Ginecol Obstet Mex 2009;77(3):128-35.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Guanajuato, principalmente, y que fueron referidas a nuestro centro entre los meses de enero de 2004 y abril de 2007, debido a falla reproductiva y a quienes se realizó el estudio citogenético.

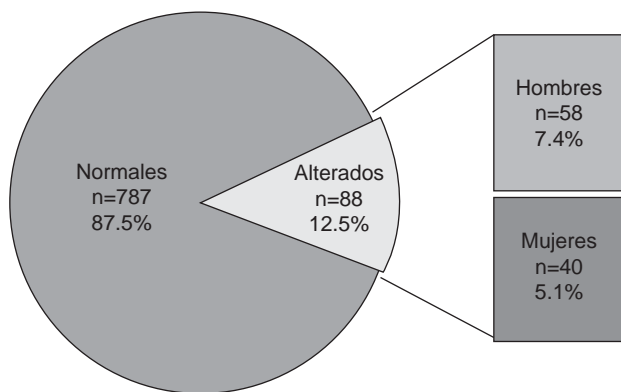
Durante la realización del protocolo del estudio se diagnosticaron diversas afecciones. Para fines del estudio, las pacientes se dividieron en cinco grupos: pérdida repetida de la gestación, insuficiencia ovárica prematura, factor masculino severo, otros padecimientos asociados con infertilidad (endometriosis, ovario poliquístico, factor tubo-peritoneal, entre otros) e infertilidad idiopática.

El estudio citogenético se realizó en linfocitos de sangre periférica, con técnica estándar de bandedo GTG. Las preparaciones tuvieron una resolución de 400-450 bandas. Cada paciente se analizó con un mínimo de 15 a 25 metafases. Las imágenes se capturaron en un microscopio Olympus BX51, con sistema digital de imágenes y una cámara Olympus DP70.

Los datos se evaluaron con estadística descriptiva, medidas de frecuencia (porcentaje), de tendencia central (promedios) y de dispersión, tales como la serie estándar y rangos.

### RESULTADOS

A los 787 pacientes con infertilidad (416 varones y 371 mujeres) se les realizó el estudio citogenético. Se encontró alteración del cariotipo en 98 casos (12.5%), que correspondieron a 58 hombres (7.4%) y a 40 mujeres (5.1%) (figura 1). De las alteraciones encontradas, las estructurales fueron las más frecuentes 68/98 (59.1%), seguidas de las numéricas 19/98 (23.7 %); la asociación de ambas fue de 11/98 (10.8%).



**Figura 1.** Cariotipos analizados en individuos con falla reproductiva referidos de una clínica de reproducción asistida en la ciudad de Querétaro, México (n = 787).

Los pacientes que correspondieron al grupo con alteración severa del factor masculino fueron 229 (29.1 %), en 34 de ellos (14.8%) se encontró un cariotipo alterado. Hubo alteraciones estructurales en 18/34 (52.9%), mientras que 13/34 (38.2%) tuvieron alteraciones numéricas, casi todas con síndrome de Klinefelter. Ambas alteraciones se observaron en 2/34 (5.8 %) casos; sólo se encontró un paciente con disgenesia gonadal 46,XX<sup>SRY+</sup>, y en un caso hubo la misma alteración cromosómica en ambos miembros de la pareja (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Cariotipos con alteraciones estructurales y numéricas en individuos con infertilidad por factor masculino severo (normales = 195 y alterados = 34)

Estructurales (n = 18)	
1	46, XY,9qh+ (100%)
2	46, XY,9qh+ (100%)
3	46, XY,9qh+ (100%)
4	46, XY,9qh+ (100%)
5	46, XY,9qh+ (100%)
6	46, XY,9qh+ (100%)
7-8	46, XY,9qh+ (100%)(pareja: 46,XX,9qh+ [100%])
9	46, XY,9qh+ (100%)
10	46, XY,9qh- (100%)
11	46,XYqh-,inv(9)(p12;q12) (100%)
12	46,,XY,t(1:17) (100%)
13	46,XY, t(12:13)(3%)/46,XY(97%)
14	46,XY,t(2:4),t(7:14)(7.5%)/46,XY,t(2:4)(92.5%)
15	46,X,t(11:Y)(3%)/46,XY,21ps+(97%)
16	45,XY,t(13:15)(2%)/46,XY(98%)
17	46,XY,inv(7)(3%)/46XY(97%)
18	46,XY,-16,+mar(5%)/46,XY(95%)
Numéricas (n = 13)	
19	47,XXY (100%)
20	47,XXY (100%)
21	47,XXY (100%)
22	47,XXY (100%)
23	47,XXY (100%)
24	47,XXY (100%)
25	47,XXY (100%)
26	47,XXY (100%)
27	47,XXY (100%)
28	47,XXY (100%)
29	47,XXY(92%)/46,XY(8%)
30	47,XXY(23.5%)/46,XY(67.5%)
31	47,XYY(4.5%)/48,XXYY(3%)/46,XY(92.5%)
Numéricas y estructurales (n=2)	
32	46,XY,+7p,-4,t(7:14)(7q:14q) (4%)/48,XY,+mar(4%)/46,XY(92%)
33	45,XY,t(7:14)(2%)/46,XY(98%)
Disgenesia gonadal (n=1)	
34	46,XX, <sup>SRY+</sup> (100%)*

En el grupo de insuficiencia ovárica prematura se clasificaron 14 pacientes; dos de ellas con alteración cromosómica 2/14 (14.3%). Una con alteración estructural y otra con alteración numérica y estructural (cuadro 2).

**Cuadro 2.** Alteraciones cromosómicas en pacientes con insuficiencia ovárica prematura (normales=12 y alterados=2).

Numéricas: (n=1)	
1	48 XXXX(1%)/46,XX(99%)
Numéricas y estructurales (n=1)	
2	47 XX,+mar(5%)/46,XX(95%)

En el grupo de pérdida repetida de la gestación e infertilidad idiopática, el estudio citogenético se efectuó en ambos miembros de la pareja y se descartaron los casos en que faltaba el análisis de alguno.

Se estudiaron 81 parejas por pérdida repetida de la gestación (162 pacientes); 20 pacientes (12.3%) tenían alteraciones cromosómicas. Las más frecuentes fueron los cambios estructurales, seguidos de los numéricos y, por último, las alteraciones que las incluían a ambas (cuadro 3).

Se encontraron 56 parejas (112 pacientes) con infertilidad idiopática, de éstas nueve pacientes (8%) con alteraciones cromosómicas. Las alteraciones estructurales predominaron en ocho casos, uno con alteración numérica y dos con alteración estructural. Se observaron alteraciones cromosómicas en ambos miembros de la pareja.

Hubo 270 pacientes con infertilidad debido a diversas afecciones; en 33 (12.2%) de ellos se encontró cariotipo alterado. Las alteraciones estructurales se identificaron en 21/33 (66.3%), de ellos, una pareja con esta alteración en ambos. Las alteraciones numéricas se registraron en 7/33 (21.2%) y ambas (estructural y numérica) en 5/33 (15.2%) (cuadro 4).

En general, de los 98 cariotipos identificados con anomalías, 42.8% correspondió a variantes polimórficas, a trisomías 16.3%, marcadores 13%, translocaciones 14.3% y otras alteraciones que involucraban X frágil, XX<sup>SR</sup>Y<sup>+</sup>, anillos en 13.6%. De las trisomías encontradas, correspondieron a los cromosomas sexuales y se encontraron en 16 casos. El cariotipo 47 XXY (síndrome de Klinefelter) fue el más frecuente y sólo en dos casos hubo un mosaicismo 47 XXY/46 XY.

**Cuadro 3.** Alteraciones cromosómicas identificadas en pacientes con falla reproductiva por diferentes causas clínicas (normales=237 y alterados=33).

Estructurales (n=22)	
1	46 XX,21ps+ (100%)
2	46 XY,21ps+ (100%)
3	46 XX,15ps+ (100%)
4	46 XY,21ps+ (100%)
5	46 XX,16qh+ (100%)
6	46 XX,9qh+ (100%)
7 y 8	46 XX,9qh+ (100%) Pareja: 46,XY,9qh+ (100%)
9	46 XX,9qh+ (100%)
10	46 XX,9qh+ (100%)
11	46 XX,9qh+ (100%)
12	46 XX,9qh+ (100%)
13	46 XX,9qh+ (100%)
14	46 XY,Yqh+ (100%)
15	46 XX,inv(9) (100%)
16	46 XX,inv(9) (100%)
17	46 XX,inv(9) (100%)
18	46 XX,-6,-13,t(6:13) (100%)
19	46 XY,t(7:8) (100%)
20	46 XX,t(13:14) (100%)
21	45 X,-X,+mar(8%)/46,XX(92%)
Numéricas (n=7)	
22	47 XXY (100%)
23	45 X(4%)/46,XY(96%)
24	45 X(17%)/46,XX(83%)
25	45 X(2%)/47,XXX(4%)/46,XX(94%)
26	45 X(4.2%)/47,XXX(4.2%)/46,XX(88%)
27	47 XXX(2.5%)/52,XXXXXXXXXX(2.5%)/46,XX(95%)
28	45 X(3%)/47,XXX(3%)/46,XX(94%)
Numéricas y estructurales (n=6)	
29	47 XX,+mar(5%)/46,XX(95%)
30	46 XY, fra9(q13)(1%)/47,XY,+mar(1%)/46,XY(98%)
31	46 X,-X,+mar(2%)/48,XXX,+mar(2%)/46,XX(96%)
32	46 X, fra(X)(q27.3)(4%)/47,XXX(4%)/46,XX(92%)
33	46 XX,t(14:22)(5.6%)/47,XX,+mar(5.6%)/46,XX(88%)

Nosotros encontramos cariotipos con mosaicismos de bajo nivel en 29/98 (29.6%) pacientes con alteración en uno o varios cromosomas autosómicos o sexuales.

También se detectaron cromosomas marcadores, que se encontraron en número similar en hombres y mujeres [7/12 (45.5%) vs 5/12 (54.5%)]; por medio de esta técnica no fue posible determinar el origen de estos marcadores.

Nuestros resultados demuestran variantes polimórficas en 42/787 (5.3%), y el cromosoma 9 fue el más involucrado, con 69% (29/42) con dos variables: la primera,

**Cuadro 4.** Alteraciones cromosómicas identificadas en parejas con pérdida repetida de la gestación (normales=142 y alteradas=20).

<i>Estructurales (N=17)</i>	
1	46 XX,9qh+ (100%)
2	46 XX,9qh+ (100%)
3	46 XX,9qh+ (100%)
4	46 XX,16qh+ (100%)
5	46 XY,15ps+ (100%)
6	46 XX,21pst+ (100%)
7	46 XY,inv(9) (100%)
8	46 XY,inv(9) (100%)
9	46 XY,inv(9p)(30%)/46,XY(70%)
10	46 XX,-22,+r(22?)(6.5%)/46,XX(93.5%)
11	46 XX,-6,-13,t(6:13) (100%)
12	46 XY,t(7:4) (100%)
13	46 XX,-13,-14,t(13:14) (100%)
14	46 XX,-13,-14,t(13:14) (100%)
15	46 XY,t(7:14),+mar(1.4%)/46,XY(98.6%)
16	46 XY,-8,-18,t(8:18) (100%)
17	47 XXX(4%)/46,Xfra(X)(q27.3)(4%)/46,XX(92%)
<i>Núméricas (N=1)</i>	
18	47 XXX,(6.6%)/46,XX(93.4%)
<i>Núméricas y estructurales (N=2)</i>	
19	47 XY,+mar(1.6%)/46,XY(98.4%)
20	45 X,del(XXq27-qter)(6.25%)/46,X,-X,+mar1(6.25%)/46 X.fra(X)(q27.3)(6.25%)/46,XX(81.25%)

9qh+ se presentó con más frecuencia en mujeres que en hombres [10/42 (23.8%) vs 11/42 (26.2%)]; la segunda inv(9) fue más frecuente en varones que en mujeres [6/42 (14.3%) vs 2/42 (4.8%)]. Se encontraron otras variantes en los cromosomas acrocéntricos 13,15 y 21, así como variantes en la heterocromatina, el cromosoma 16 y el Y (cuadro 5).

## DISCUSIÓN

En este estudio la prevalencia de alteraciones cromosómicas en pacientes infértiles fue mayor que la reportada para la población general. En la actualidad, 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.<sup>1,2,12</sup>

**Cuadro 5.** Alteraciones cromosómicas identificadas en parejas con falla reproductiva idiopática (normales=103 y alteradas=9).

<i>Estructurales (n=8)</i>	
1 y 2	46 XX,9qh+ (100%) Pareja: 45,XY,t(14:21) (6%)/46,XY(94%)
3	46 XX,9qh+ (100%)
4	46 XX,9qh+ (100%)
5	46 XY,inv(9)(4%)/46,XX(96%)
6	46 XY,13ps+ (100%)
7	46 XY,21pst+
8	46 XYqh- (100%)
<i>Núméricas (N=1)</i>	
9	47 XY,+mar(3%)/46,XY(97%)

La prevalencia de 12.5% de alteraciones cromosómicas en pacientes con infertilidad reportada en nuestro estudio, no difiere de la de estudios previos, donde destaca el amplio rango de variación desde 1.3% reportado por Henz<sup>13</sup> hasta 13.1% de Peschka<sup>14</sup> o un estudio también en población mexicana de Baez,<sup>15</sup> donde se reporta una frecuencia de alteraciones en 5.6% de casos con infertilidad, aunque en este estudio el autor sólo reporta alteraciones en cromosomas sexuales.

Esta diferencia en la prevalencia de diversos estudios puede explicarse por el tipo de población estudiada, criterios de selección y tipo de alteraciones reportadas. Así, nosotros reportamos todas las alteraciones cromosómicas encontradas, incluidos los polimorfismos considerados variantes normales pero que merecen destacarse y contemplar su posible repercusión en el proceso reproductivo, como lo señalaron Madon<sup>16</sup> y Krausz.<sup>17</sup>

En el grupo de pacientes con falla reproductiva por factor masculino severo se encontró el cariotipo alterado en 34 (14.8%) pacientes; este porcentaje fue más alto que lo publicado en otros estudios, cuyos resultados oscilan entre 2.2 y 8%.<sup>18,19</sup> De manera similar, comparado con el estudio de Cortés-Gutiérrez, quien reporta 2.14% de anomalías cromosómicas en la población mexicana,<sup>20</sup> nuestro resultado es elevado por el tipo de población estudiada que sólo incluyó varones con alteraciones severas.

Los pacientes que se clasificaron con falla reproductiva debida a un factor masculino severo, tuvieron diferentes alteraciones cromosómicas. De las alteraciones numéricas, la más frecuente fue la relacionada con el síndrome de Klinefelter (47, XXY) en 13/34 casos (38.2%), de los cuales tres casos fueron mosaicos, uno de ellos, un mosaico bajo.



Otros autores han señalado que las alteraciones de los cromosomas sexuales, estructurales y numéricas, constituyen la causa principal de infertilidad masculina.<sup>18,21</sup>

Por lo que se refiere a las alteraciones estructurales, éstas se encontraron en 52.9% e incluyeron translocaciones y heteropolimorfismos. Las translocaciones implicaron varios cromosomas autosómicos. Estas alteraciones estructurales se han correlacionado con trastornos en la espermatogénesis, que dan lugar a translocaciones balanceadas y no balanceadas, ambas asociadas con infertilidad. Esto sugiere que estas modificaciones cromosómicas pueden causar errores en las secuencias promotoras o represoras de múltiples genes, lo que explica el amplio rango en el fenotipo.<sup>22</sup> Las inversiones se presentaron en dos individuos, uno con una inversión pericéntrica del cromosoma 9 que involucró a todas las células analizadas. Sin embargo, el segundo caso tuvo una inversión del cromosoma 7 en 3% de las células.

En este grupo estudiado por factor masculino severo sólo se identificaron dos casos con alteraciones estructurales y numéricas, ambos con mosaicismo bajo. Por último, en este grupo sólo hubo un caso con disgenesia gonadal 46 XX<sup>+sty</sup>.

Es indiscutible la importancia que cobra el estudio citogenético en varones con alteraciones seminales severas, porque al hacer el diagnóstico genético se pueden identificar los pacientes con riesgo de transmitir esta alteración a su descendencia y que requieren un adecuado consejo genético.

Es muy amplia la gama de alteraciones genéticas relacionadas con insuficiencia ovárica prematura, sobre todo las vinculadas con el cromosoma X, básicamente mosaicos de Turner y poliploidias, aunque también se han reportado alteraciones autosómicas. Nosotros sólo encontramos un caso de poliploidia (48 XXXX/46,XX), alteración poco frecuente con fenotipo variable.

Rooman<sup>24</sup> reporta el caso de una niña con este cariotipo, con una estatura alta e insuficiencia ovárica prematura. En el otro caso se encontró un marcador en 5% de las células, pero no fue posible identificar su origen por cariotipo convencional. En la bibliografía se han reportado dos casos. El primero de dos mujeres 46 XX,<sup>+mar</sup> con retraso mental cuyo padre tenía un cariotipo 47 XY<sup>+mar</sup>[10%]/46 XY[100%].<sup>25</sup> Otro caso reportado es el de una paciente 47 XX<sup>+mar</sup> [6%]/46 XX[94%], cuya única hija posee un cariotipo 47 XX<sup>+mar</sup> que por genética molecular se determina como derivativo del cromosoma 16.<sup>26</sup>

También debe considerarse que estos cromosomas marcadores supernumerarios están presentes en individuos sanos y que, por lo general, derivan de los brazos cortos de cromosomas acrocéntricos; se considera que tales marcadores no tienen relevancia clínica.<sup>27</sup> Sin embargo, nosotros, como otros autores, demostramos la existencia de estos marcadores en individuos infértiles; en nuestra experiencia logran un bajo porcentaje de embarazos.<sup>2,27</sup> Está reportado que las parejas con pérdida repetida de la gestación tienen una frecuencia de alteraciones cromosómicas de 5-6%, sobre todo translocaciones balanceadas o inversiones, aunque también se han reportado en menor grado otras alteraciones cromosómicas, como: inserciones, isocromosomas y alteraciones cromosómicas complejas. Se encontró una prevalencia mayor a 12.3%, principalmente por alteraciones estructurales, casi todas variantes polimórficas en los cromosomas 9, 15 y 16; seguido de inversiones que incluyen al cromosoma 9 y, con menor frecuencia, translocaciones, duplicaciones, cromosomas en anillo y marcadores.

El hecho de haber reportado el total de alteraciones, incluidos los polimorfismos y marcadores, explica la mayor prevalencia encontrada; destacan, una vez más, los polimorfismos, principalmente del cromosoma 9, dato que concuerda con lo publicado por otros autores, quienes reportan que este polimorfismo se encuentra en pacientes con antecedentes de infertilidad y pérdida repetida de la gestación.<sup>16,29,30,31</sup>

En 20% de los pacientes se observó una inversión del cromosoma 9, que se considera un polimorfismo. También se han reportado cuatro tipos de inversión,<sup>32</sup> la relacionada con inversión pericéntrica con infertilidad.<sup>3,34</sup> Los pacientes con falla reproductiva por diversas causas clínicas tuvieron una elevada prevalencia de alteraciones cromosómicas debido, nuevamente, a que las más frecuentes fueron las alteraciones estructurales por diferentes polimorfismos en los cromosomas 9, 15, 16 y 21. Además, se encontraron translocaciones y otras alteraciones en mosaicos bajos; las alteraciones numéricas observadas se encontraron, principalmente, en mujeres en quienes en todos los cariotipos se encontró más de una línea celular, que implicaba al cromosoma X. Debido a que este grupo tiene una afectación tan diversa se carece de estudios que puedan ser comparativos; sin embargo, destaca la alta prevalencia de alteraciones cromosómicas en pacientes infértiles clasificados por diversas causas.

En el último grupo de infertilidad idiopática, la prevalencia de alteraciones cromosómicas fue de 8%, cifra más alta que la reportada por Nielsen y Wohler<sup>35</sup> de 0.85% en un estudio realizado en 34,910 recién nacidos en quienes se estudiaron todos los tipos de alteraciones cromosómicas y que puede ser comparativo con la población general. Destacan, una vez más, las alteraciones encontradas en nuestro grupo de estudio, que correspondieron a diferentes variantes polimórficas y a líneas celulares con marcadores, lo que confirma la alta frecuencia de estas alteraciones en la pareja infértil, que requiere más estudios para explicar su relación.

## CONCLUSIÓN

Nuestro estudio pone de manifiesto una mayor prevalencia de alteraciones cromosómicas en la pareja infértil, incluidas las de causa desconocida o múltiple, donde la frecuencia de alteraciones numéricas y estructurales sería de esperar que fuera igual a la población general; sin embargo, fue mayor y similar a las parejas con pérdida repetida de la gestación. La alta prevalencia de polimorfismos, sobre todo del cromosoma 9, sugiere un probable factor implicado en la infertilidad. Es indispensable que se hagan más estudios al respecto. Esta mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas en la pareja infértil destaca la importancia de considerar al estudio citogenético parte del protocolo diagnóstico inicial de la pareja con falla reproductiva, sobre todo en las que recibirán tratamiento de reproducción asistida, con el fin de establecer un diagnóstico certero, proporcionar consejo genético, seleccionar parejas para la fertilización asistida y establecer un diagnóstico prenatal oportuno.

## REFERENCIAS

- Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2005; 20(2): 437-42.
- Mau U, Bäckert I, Kaiser P, Kiesel L. Chromosomal findings in 150 couples referred for Genetic Counseling Prior to Intracytoplasmic Sperm Injection. *Hum Reprod* 1997;12: 930-37.
- Riccaboni A, Lalatta F, Caliarì H, Bonetti S, et al. 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.
- Makino T, Tabuchi T, Nakada K, Iwasaki K, et al. Chromosomal analysis in Japanese couples with repeated spontaneous abortions. *Int J Fertil* 1990;35:266-70.
- McFadden DE, Friedman JM. Chromosome abnormalities in human beings. *Mutat Res* 1997;396:129-40.
- Wilkins-Haug LE, Rein MS, Hornstein MD. Oligospermic men: the role of karyotype analysis prior to intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1997;67:612-14.
- Lawler AM, Gearhart JD. Genetic counseling for patients who will be undergoing treatment with assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 1998;70:412-13.
- Pao-Lin Kuo. Maternal trisomy 21 and recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 2002; 78:432-33.
- Gekas J, Meens R, Gondry J, Mathieu M, Thepot F. Value of karyotyping women patients of couples referred for sterility. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:66-69.
- Hargreave TB, Ghosh C, Cooke H. Genetics of male infertility. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145:143-51.
- Bouduelle M, Van Assche E, Joris H, et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 2002;17:2600-14.
- Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, Dallapiccola B. Guidelines for the appropriate use of genetic test in infertile couples. *Eur J Hum Genet* 2002;10:303-12.
- Hens L, Bouduelle M, Liebaers I. Chromosome aberrations in 500 couples referred for in vitro fertilization or related fertility treatment. *Hum Reprod* 1988;3:451-57.
- Peschka B, Leygraaf J, Van der Ven H, Schwanitz G. Type and Frequency of Chromosome Aberrations in 781 Couples Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection. *Hum Reprod* 1999;14:2257-63.
- Baez M, Mayen D, Zavaleta M, García J. Alteraciones de los sexocromosomas y su relación con los trastornos de reproducción. *Ginecol Obstet Mex* 1998;66:367-70.
- Madon P, Athalye A, Parikh F. Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. *Reprod Biomed Onl* 2005;11(6):726-32.
- Krausz C, Giachini C. Genetic risk factors in male infertility. *Arch Androl J Reprod Syst* 2007;53:125-33.
- Chandley A, Cooke H. Human male fertility-y linked genes and spermatogenesis. *Hum Mol Genet* 1994;3:1449-52.
- Mohammed F, Al-Yatama F, Al-Bader M, Tayel SM, et al. Primary male infertility in Kuwait: a cytogenetic and molecular study of 289 infertile Kuwaiti patients. *Andrologia* 2007; 39:87-92.
- Cortés-Gutiérrez EI, Cerda-Flores RM, Dávila-Rodríguez MI, Hernández-Herrera R, Vargas-Villarreal J, Leal-Garza CH. Chromosomal abnormalities and polymorphisms in Mexican men. *Archives of Andrology* 2004;50:261-65.
- Amory J, Anawalt B, Paulsen C, Brenner W. Klinefelter's Syndrome. *Lancet* 2000; 356:333-35.
- Behre HM, Nieschlag E, Horst J. Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection-prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance. *Hum Reprod* 1998;13:576-82.
- Debiec-Rychter M, Jacubowski L, Truscak B, Morusgala T, Kalusewki B. Two-familial 9:17 translocations with variable effect on male carriers fertility. *Fertil Steril* 1992; 57(4):933-35.
- Roman R, Van Driessche K, Du Caju M. Growth and ovarian function in girls with 48,XXXX karyotype patient report

- and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2002;15(7):1051-5.
25. Rothenmund H, Chudley A, Dawson A. Familial transmission of a small supernumerary marker chromosome 8 identified by FISH: An Update. *Am J Med Genet* 1997;72:339-42.
  26. Hengstschläger M, Bettelheim D, Drahonsky R, Deutinger JB. Prenatal diagnosis of a de novo supernumerary marker derived from chromosome 16. *Prenat Diagn* 2001;21:477-80.
  27. Guttenbach M, Engel W, Schmid M. Analysis of structural and numerical chromosome abnormalities in sperm of normal men and carriers of constitutional chromosome aberrations. A Review. *Hum Genet* 1997;100:1-21.
  28. Pandiyan N, Jequier M. Mitotic chromosomal anomalies among 1210 infertile men. *Hum Reprod* 1996;11(12):2604-8.
  29. Di Gennaro G, Mascia A, Grammaldo L. Focal cortical dysplasia and pericentric inversion of chromosome 9: a Case Report. *J Neurol Sci* 2004;21:143-46.
  30. Parikh F, Madon P, Athalaye A, Naik N, et al. Analysis of Male Factor Infertility. *Int J of Hum Genet* 2004;Suppl.1:13.
  31. Bhasin M. Human Populations Cytogenetics: a Review. *Int J Hum Genet* 2005;5:83-152.
  32. Goumy C, Mihaescu M, Tchirkov A, et al. An unusual familial chromosome 9 "variant" with variable phenotype: characterization by CGH analysis. *Morphologie* 2005;89:71-5.
  33. Cheong KF, Knight LA, Tan M, Ng IS. Variants of chromosome 9 in phenotypically normal individuals. *Ann Acad Med Singapore* 1997;26:312-4.
  34. 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. *Saudi Med J* 2008;29:946-51.
  35. Nielsen J, Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus Denmark. *Hum Genet* 1991; 87:81-83.