



## Variantes genéticas asociadas con infertilidad masculina en pacientes mexicanos

Raúl Eduardo Piña-Aguilar,<sup>1</sup> María del Carmen Chima-Galán,<sup>2</sup> María de la Concepción A Yerena-de-Vega,<sup>3</sup> Miguel Ángel Regalado-Hernández,<sup>4</sup> Cecilia Sánchez-Guerrero,<sup>3</sup> Liliana García-Ortiz,<sup>2</sup> Yuritzi Santillán-Hernández,<sup>1</sup> Jesús Daniel Moreno-García<sup>4</sup>

### RESUMEN

Recientemente, la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología (FEMECOG) publicó la guía para el tratamiento de la infertilidad masculina en la que recomienda realizar estudios genéticos, como parte del diagnóstico y tratamiento, y proporcionarle asesoramiento genético a la pareja. Este artículo revisa el estudio genético propuesto en la guía mexicana. Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía en Pubmed y en el Web of Knowledge de 1980 a 2012 de las variantes genéticas asociadas con la infertilidad masculina en pacientes mexicanos. También se discute el conocimiento actual de estas variantes, sus implicaciones clínicas y los lineamientos y recomendaciones para el diagnóstico molecular. Las variantes genéticas en pacientes infértils mexicanos reportadas en la mayor parte de los estudios son las alteraciones cromosómicas. En lo que respecta a otras variantes sólo hay un reporte que estudió, simultáneamente, microdelecciones del cromosoma Y, expandidos CAG en el receptor de andrógenos y mutaciones más comunes del gen *CFTR* y otro artículo que encontró mutaciones en el gen *CFTR* en pacientes con ausencia congénita de vasos deferentes. Poco se conoce de la genética de pacientes infértils mexicanos, a excepción de las alteraciones cromosómicas. Sin embargo, la contribución de la genética como causa de infertilidad masculina cobra cada vez más relevancia y actualmente el tratamiento consensuado del hombre infértil incluye la valoración del componente genético. Por tanto, este artículo pretende ser una orientación rápida para los clínicos que desean conocer qué se ha reportado acerca de las variantes genéticas relacionadas con infertilidad masculina en población mexicana y cómo establecer su diagnóstico.

**Palabras clave:** azoospermia, cariotipo, *CFTR*, infertilidad masculina, genética, México, microdelecciones del cromosoma Y, oligozoospermia.

### ABSTRACT

Recently Mexican Federation of Obstetrics and Gynecology Colleges (Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología, FEMECOG) published the Mexican guideline for the management of male infertility, which suggests performing genetic laboratory tests as part of diagnosis and management of infertile patients and states that these should receive genetic counseling. This paper reviews the genetic approach proposed by Mexican guideline. A systematic

review of medical literature was performed in Pubmed and Web of Knowledge™ from 1980 to 2012 in order to find reports of genetic variants associated to male infertility in Mexican patients. Also it is discussed the current knowledge of these variants, their clinical implications and finally the guidelines and recommendations for their molecular diagnosis. Most genetic variants in Mexican infertile patients are chromosome abnormalities. In relation to other variants there is only a report of Y chromosome microdeletions, repeated CAG in androgen receptor and more common mutations in *CFTR*, and other article reporting mutations in *CFTR* in patients with congenital absence of *vas deferens*. Little is known about the genetics of Mexican infertile patients apart from chromosome abnormalities. However, the contribution of genetics as etiology of male infertility is taking more relevance and currently the consensual management of infertile male should include the screening of genetic background. This review pretends to be a quick guide for clinicians who want to know about reports of genetic variants related to male infertility in Mexican population and how to approach their diagnosis.

**Key words:** azoospermia, karyotype, *CFTR*, male infertility, genetics, Mexico, Y chromosome microdeletions, oligozoospermia.

### RÉSUMÉ

La Fédération mexicaine des collèges de gynécologie et d'obstétrique (FEMECOG) vient de publier le Guide pour le traitement de l'infertilité masculine qui est recommandé de réaliser des études génétiques dans le cadre du diagnostic et au traitement de ces patients et qu'ils devraient recevoir un conseil génétique. Ce document passe en revue l'approche génétique proposé dans le Guide mexicain. Il a été un examen systématique de la littérature dans Pubmed et Web of Knowledge® de 1980 à 2012 des variantes génétiques qui ont été associées à l'infertilité masculine chez les mexicains. A également examiné les connaissances actuelles de ces variantes, leurs implications cliniques et des lignes directrices et des recommandations pour son diagnostic moléculaire. Les variantes génétiques chez les patients infértils mexicains, signalés dans la plupart des études sont des altérations chromosomiques. En ce qui concerne d'autres variantes seulement, il y a un rapport qui a étudié en même temps, la présence des microdélétions du chromosome et élargi l'ACG sur le récepteur des androgènes et des mutations du gène *CFTR* et un autre article qui a découvert des mutations du gène *CFTR* chez les patients avec une absence congénitale des canaux déférents plus courantes. On sait peu de

la génétique des patients infertiles mexicaine, à l'exception des altérations chromosomiques. Cependant, la contribution de la génétique comme la cause de l'infertilité masculine est plus importante à chaque fois et actuellement le traitement convenu de l'homme infertile inclut l'estimation de la composante génétique. Par conséquent, cet article vise à être un guide rapide pour les cliniciens qui veulent savoir ce qui a été mentionné sur les variantes génétiques liées avec l'infertilité masculine dans la population mexicaine et comment faire face à leur diagnostic.

**Mots clés:** azoospermie, caryotype, CFTR, mâle de l'infertilité, génétique, Mexique, microdélétions du chromosome et oligozoospermie.

## RESUMO

A Federação Mexicana de colégios de Obstetrícia e ginecologia (FEMECOG) publicou recentemente o guia para o tratamento da infertilidade masculina, recomendando-se realizar estudos genéticos como parte do diagnóstico e tratamento desses pacientes e que eles devem receber aconselhamento genético. Este artigo revisa a abordagem genética proposta no guia do mexicano. Ele foi uma revisão sistemática da literatura no Pubmed e Web of Knowledge® de 1980 para 2012 das variantes genéticas que têm sido

associadas a infertilidade masculina em pacientes mexicanos. Também discutido o conhecimento atual dessas variantes, suas implicações clínicas e orientações e recomendações para o diagnóstico molecular. As variantes genéticas em pacientes inférteis mexicanos, relatados na maioria dos estudos são alterações cromossômicas. No que diz respeito a outras variantes apenas, há um relatório que estudou, ao mesmo tempo, a presença de microdeleções do cromossomo e expandido de CAG no receptor de andrógenos e mutações mais comuns do gene CFTR e outro artigo que encontrei a mutações no gene CFTR em pacientes com ausência congênita de ducto deferente. Pouco se sabe sobre a genética dos pacientes inférteis mexicanos, com exceção de alterações cromossômicas. No entanto, a contribuição da genética como causa de infertilidade masculina é mais importante, cada vez, e atualmente o tratamento acordado do homem infértil inclui a estimativa do componente genético. Portanto, este artigo pretende ser um guia rápido para os médicos que querem saber o que foi relatado sobre as variantes genéticas relacionadas com a infertilidade masculina na população mexicana e como lidar com seu diagnóstico.

**Palavras-chave:** azoospermia, cariotípica, CFTR, masculino de infertilidade, genética, México, microdeleções do cromossomo e oligozoospermia.

**R**ecientemente, la Federación Mexicana de Colegios de Ginecología y Obstetricia publicó, en *Ginecología y Obstetricia de México*, los lineamientos en infertilidad.<sup>1</sup> Una necesidad de largo tiempo atrás, debido al incremento de parejas infértiles en México y del número de clínicas que actualmente ofrecen tratamientos contra la infertilidad. La creación de guías de manejo es una práctica cada vez más extendida en la medicina actual con base en los preceptos de la medicina basada en evidencias porque permiten tener un patrón de referencia para el tratamiento de los pacientes con determinada afección. Sin embargo,

en ocasiones existen vacíos en zonas específicas del conocimiento especializado que dificultan la aplicación generalizada de las guías de manejo, como es el caso de la contribución de la genética a la infertilidad.

Es de particular interés para nosotros el capítulo X dedicado a la evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil,<sup>2</sup> en el que estos nuevos lineamientos mexicanos son semejantes a las guías para el estudio y tratamiento de la infertilidad masculina publicadas por la *American Urological Association* en conjunto con la *American Society for Reproductive Medicine*,<sup>3</sup> la *American Urological Association*<sup>4</sup> y la *European Association of Urology*,<sup>5</sup> al igual que las guías para la evaluación del hombre azoospérmico publicadas por la *American Society for Reproductive Medicine* en conjunto con la *Society for Male Reproduction and Urology*<sup>6</sup> y las de la *American Urological Association*.<sup>7</sup> Esto permitiría tener un tratamiento semejante a las prácticas actuales de la medicina reproductiva, andrología, o ambas, del resto del mundo.

Es de gran relevancia que en esta guía mexicana<sup>2</sup> se incluya la necesidad de la evaluación de características genéticas o cromosómicas en los pacientes con infertilidad masculina y se recomiende el consejo genético para los pacientes que se someterán a técnicas de reproducción asistida. Previamente se publicó una guía de práctica

<sup>1</sup> Servicio de Genética Médica.

<sup>2</sup> División de Medicina Genómica.

<sup>3</sup> Laboratorio de Genética.

<sup>4</sup> Servicio de Biología de la Reproducción.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

Correspondencia: Dr. Raúl E Piña Aguilar. Servicio de Genética Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. San Lorenzo 502-E, México 03104 DF. Correo electrónico: rpina.a@hotmail.com  
Recibido: julio 2012. Aceptado: abril 2013.

Este artículo debe citarse como: Piña-Aguilar RE, Chima-Galán MC, Yerena-de-Vega MCA, Regalado-Hernández MA y col. Variantes genéticas asociadas con infertilidad masculina en pacientes mexicanos. *Ginecol Obstet Mex* 2013;81:245-258.

clínica del COMEGO para el asesoramiento genético en el ámbito perinatal;<sup>8</sup> sin embargo, éstas no incluyen recomendaciones específicas del abordaje genético del paciente infértil y están más centradas en el asesoramiento genético prenatal.

Como complemento al nuevo lineamiento de infertilidad masculina<sup>2</sup> nos dimos a la tarea de revisar las variantes genéticas descritas en pacientes mexicanos con infertilidad masculina y las consideraciones y metodología que existen para el diagnóstico molecular en cada una de estas variantes.

Para esta búsqueda de variantes genéticas en población mexicana se hizo una revisión sistematizada usando dos de las bases de datos más importantes de la bibliografía médica: Pubmed® ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) y Web of Knowledge® de Thomson Reuters ([isiknowledge.com](http://isiknowledge.com)). Se buscaron artículos de enero de 1980 a agosto de 2012 utilizando los términos: *Mexico AND infertility AND genetics*, *Mexico AND male infertility*, *Mexico AND male infertility AND genes*, *Mexico AND male infertile*, *Mexico AND genetics AND reproduction*, *Mexico AND reproductive genetics*. Los artículos encontrados se analizaron individualmente para determinar si se asociaban claramente con el objetivo de la revisión y éstos se complementaron con las referencias contenidas en los artículos encontrados. Los resultados de esta búsqueda se resumen en el Cuadro 1.

## EL EFECTO DE LA GENÉTICA EN EL ESTUDIO DE LA INFERTILIDAD DE CAUSA MASCULINA

La contribución de la genética al conocimiento de la infertilidad masculina es uno de los temas más estudiados en medicina reproductiva; se reconoce claramente la influencia de varias alteraciones genéticas, que se detallan en revisiones excelentes sobre el tema,<sup>9-12</sup> así como en revisiones específicas del paciente con azoospermia.<sup>13</sup>

Por lo general, los pacientes con afectación en los cromosomas sexuales, como el síndrome de Klinefelter (47,XXY) y las microdelecciones del cromosoma Y, son infériles. No obstante, el advenimiento de las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad –como la fertilización *in vitro*, la inyección intracitoplasmática de esperma y sobre todo la combinación de esta última con la recuperación testicular de espermatozoides– ha revolucionado el tratamiento de la infertilidad masculina y permite que estos pacientes tengan descendencia propia. Desde la

perspectiva genética, estos procedimientos implican un riesgo importante de trasmisión de estas enfermedades a la descendencia; por ejemplo, el paciente con síndrome de Klinefelter tiene un riesgo teórico de tener 50% de espermatozoides con contenido cromosómico aneuploide (con un cromosoma de más o de menos) y que al utilizarlos en un procedimiento de reproducción asistida estos espermatozoides trasmitan la constitución cromosómica anormal (un cromosoma X adicional) al embrión. En el caso de microdeleción del cromosoma Y, ésta se transferiría al 100% de los hijos varones, que también serían infértiles (Cuadro 2).

Por ello, como indica la FEMECOG en la guía de tratamiento del varón infértil,<sup>2</sup> toda pareja con factor masculino severo (azoospermia, oligozoospermia, o ambas) que tengá acceso a una técnica de reproducción, especialmente que incluya inyección intracitoplasmática de esperma, deberá contar con: “un cariotipo, análisis de microdelecciones del cromosoma Y y consejo genético”.<sup>2</sup> Consideramos que el asesoramiento o consejo genético es el componente principal de esta valoración genética y, por tanto, debe realizarse en forma inicial antes del procedimiento de reproducción asistida. Éste debe realizarlo un médico genetista clínico con amplia experiencia en infertilidad, quien decidirá qué estudio genético debe realizarse al hombre o a la pareja infértil (Cuadro 2), valorando cada caso en particular. Lo anterior debe hacerse antes de que las parejas tomen una decisión de la técnica de reproducción asistida con base en el riesgo de trasmisión hereditaria de los padecimientos genéticos. El asesoramiento genético permite a los biólogos de la reproducción decidir adecuadamente el momento y técnica de reproducción asistida a realizar.

## ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS

La asociación entre alteraciones cromosómicas e infertilidad es bien conocida y probablemente son estas alteraciones la afectación genética encontrada con más frecuencia en varones infériles. La causa más común es el síndrome de Klinefelter (47,XXY), quienes lo padecen, al tener un cromosoma sexual X extra, tienen hipogonadismo hipergonadotrópico y después de la pubertad sufren insuficiencia testicular manifestada, en la mayoría de los casos, como azoospermia.<sup>14,15</sup> La prevalencia del síndrome de Klinefelter se reporta en 1 por cada 500 varones recién nacidos vivos, por lo que es una de las enfermedades

**Cuadro 1.** Estudios que reportan variantes genéticas en hombres infériles mexicanos

Pacientes	Prueba genética	Hallazgos	Autor
<b>Cromosómicas</b>			
163 pacientes azoospérmicos	Cariotipo en sangre periférica	38/163 (23.3%)	Rivas y colaboradores, 1987 <sup>21</sup>
326 hombres infériles	Cariotipo en sangre periférica	5/326 (1.5%)	Cortés-Gutiérrez y colaboradores, 2004 <sup>22</sup>
227 pacientes azoospérmicos	Cariotipo en sangre periférica	43/227 (18.29%)	Meza-Espinosa y colaboradores, 2008 <sup>23</sup>
82 pacientes con oligozoospermia severa y azoospermia	Cariotipo en sangre periférica	9/82 (11%)	Martínez-Garza y colaboradores, 2008 <sup>24</sup>
Hombres con factor masculino severo en parejas infériles	Cariotipo en sangre periférica	34/229 (14.8%)	Romero-Tovar y colaboradores, 2009 <sup>25</sup>
<b>Microdelecciones del Y</b>			
Pacientes oligozoospérmicos y azoospérmicos	Búsqueda de microdelecciones del Y según lineamientos de la EAA/EMQN	82 (12%)	Martínez-Garza y colaboradores, 2008 <sup>24</sup>
<b>Variantes del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)</b>			
28 pacientes azoospérmicos	Búsqueda de 35 mutaciones en el gen CFTR	0/28 (0%)	Martínez-Garza y colaboradores, 2008 <sup>24</sup>
16 pacientes con ausencia congénita de vasos deferentes y 33 pacientes con azoospermia idiopática	Búsqueda de nueve mutaciones en el gen CFTR	Ausencia congénita de vasos deferentes: 3/16 (18.8%) Azoospérmicos: 0/33 (0%)	Saldaña-Álvarez y colaboradores, 2012 <sup>48</sup>
<b>Expandidos CAG del receptor de andrógenos</b>			
Familia mexicana con enfermedad de Kennedy	Secuenciación del exón 1 del receptor de andrógenos	Ocho varones afectados con 52 repetidos CAG	Monarres-Alvarado y colaboradores, 2006 <sup>58</sup>
65 pacientes con infertilidad idiopática	PCR y electroforesis para detección de tamaño del expandido en el exón 1 del receptor de andrógenos	Sin diferencias en el número de repetidos CAG entre hombres oligozoospérmicos, la media fue de 20 repetidos	Martínez-Garza y colaboradores, 2008 <sup>24</sup>

genéticas más comunes,<sup>16</sup> incluso es más frecuente que otras enfermedades cromosómicas, como la trisomía 21 o el síndrome de Down. Contrario al conocimiento generalizado, desde la perspectiva reproductiva, un metanálisis reporta que se encuentran espermatozoides incluso en 44% (límites: 16 y 60%) de las biopsias testiculares de los pacientes con síndrome de Klinefelter, con cariotipo 47,XXY sin mosaico.<sup>17</sup> En los pacientes con síndrome de Klinefelter con mosaicos de líneas celulares normales (47,XXY/46,XY) es probable que se mantenga la espermatogénesis y que el pronóstico sea más alentador respecto a la reproducción.<sup>15</sup>

En las otras alteraciones cromosómicas, como las que implican a un autosoma y un cromosoma sexual, las traslocaciones recíprocas, las traslocaciones robertsonianas<sup>18</sup> o la existencia de cromosomas en anillo,<sup>19</sup> el fenotipo en los pacientes es variable y depende del tipo específico

de alteración cromosómica,<sup>20</sup> abarca desde un cuadro de disminución de la fertilidad que no ocasiona infertilidad primaria, un cuadro de insuficiencia testicular, hasta cuadros de pérdida gestacional recurrente.

En México hay reportes del estudio cromosómico de hombres infériles desde el decenio de 1980 (Cuadro 1). Rivas y su grupo (1987), en Guadalajara, estudiaron a 163 pacientes azoospérmicos y encontraron alteraciones cromosómicas en 23.3% (38/163) de los pacientes estudiados, la alteración más frecuente fue el cariotipo: 47,XXY (31/38), seguido de otras alteraciones que implicaban principalmente cromosomas sexuales: varón 46,XX, 46,X,del(Y)(q11), 46,X,r(Y), 46,XY,inv(1) (p35q21.3)mat y 46,Y,t(X;3)(q26;q13.2)mat.<sup>21</sup> En el norte de México Cortés-Gutiérrez y colaboradores (2004)<sup>22</sup> estudiaron a 326 hombres infériles (204 con oligozoospermia, 87 con azoospermia y 35 con normozoospermia)

**Cuadro 2.** Variantes genéticas principales asociadas con infertilidad masculina, metodología para su diagnóstico e implicaciones de trasmisión

Variante genética	Fenotipo	Prueba genética diagnóstica	Mencionada en la guía	Implicaciones genéticas
Síndrome de Klinefelter (47,XXY)	Hipogonadismo hipogonátrico, azoospermia	Cariotipo en sangre periférica, otros tejidos, o ambos. FISH para cromosomas sexuales (descartar mosaicos)	Sí	Riesgo de trasmisión por ICSI
Otras variantes cromosómicas: alteraciones en (infertilidad, insuficiencia testicular) traslocaciones de autosomas	Variable	Cariotipo en sangre periférica, otros tejidos, o ambos	Sí	Riesgo de trasmisión por técnicas de reproducción asistida
Microdelecciones del cromosoma Y			Sí	
AZFa	Principalmente síndrome de sólo células de Sertoli	Detección de STSs del Y por PCR	No específicamente	100% de trasmisión a hijos varones por técnicas de reproducción asistida
AZFb, AZFc, AZFb+c	Oligozoospermia severa o azoospermia	Detección de STSs del Y por PCR	No específicamente	100% de trasmisión a hijos varones por técnicas de reproducción asistida
gr/gr	¿Oligozoospermia?	Detección de STSs del Y por PCR	No	En teoría 100% a los hijos varones, implicaciones desconocidas
b2/b3, b2/b4	¿Oligozoospermia?	Detección de STSs del Y por PCR	No	En teoría 100% a los hijos varones, implicaciones desconocidas
Mutaciones en el gen <i>CFTR</i>	Azoospermia obstructiva por obstrucción idiopática más frecuentes del gen teca epididimal, o por <i>CFTR</i> . ausencia congénita de Secuenciación completa del vasos deferentes. Fibrosis quística	Búsqueda de mutaciones por repetido CAG en el exón 1. Secuenciación del receptor de andrógenos	Sí	Riesgo de trasmisión por técnicas de reproducción asistida
Mutaciones en el receptor de andrógenos	Enfermedad de Kennedy. Cuadro de insensibilidad a los andrógenos	Búsqueda de tamaño del repetido CAG en el exón 1. Secuenciación del receptor de andrógenos	No	Trasmisión natural. Riesgo teórico de transmisión por técnicas de reproducción asistida
Mutaciones en <i>KAL-1</i> , <i>KAL-2</i> ( <i>FGFR1</i> ), <i>PROK2R</i> / <i>PROK2R</i> , <i>CHD7</i> , <i>FGF8</i> <i>GnRH1/GNRHR</i> , <i>KISS1/GPR54</i> , <i>TAC3/TA-C3R</i>	Síndrome de Kallman, hipogonadismo hipogonátrico	Secuenciación del gen o genes relacionados con el cuadro clínico	No	Tipo de trasmisión según el gen afectado, puede ser autosómica dominante, recesiva o ligada a X. Riesgo teórico de transmisión por técnicas de reproducción asistida
Mutaciones en <i>FSHB</i> , <i>LHB</i> o sus receptores ( <i>FSHR</i> , <i>FSH</i> o <i>LH</i> , retraso o trastorno del desarrollo sexual, insuficiencia testicular	Deficiencia aislada de Secuenciación del gen o genes relacionados	No	Riesgo teórico de transmisión por técnicas de reproducción asistida	

y encontraron alteraciones cromosómicas en cinco pacientes con oligozoospermia [dos pacientes: 47,XXY, dos pacientes: 47,XY,inv(14) y uno 46,XY,t(16p;1p)] y dos

con azoospermia [46,XY,t(5q;q14) y 45,XY,t(13q;14q)]. También se encontró incremento en los polimorfismos de la heterocromatina y de los satélites en sujetos

oligozoospérmicos y azoospérmicos respecto a normozoospérmicos: con heterocromatina de 13.7% en los oligozoospérmicos, de 21.8% en los azoospérmicos y de 5.7% en los sanos, e incremento de tamaño de satélites de 7.3% en los pacientes oligozoospérmicos, de 8% en los azoospérmicos y de 2.8% en los sanos.<sup>22</sup> En 2006 Meza-Espinoza y colaboradores estudiaron a 227 pacientes azoospérmicos y encontraron que 43 casos (18.9%) tenían un cariotipo anormal, el más frecuente fue 47,XXY en 35 sujetos (15.4%) y en seis casos se encontraron alteraciones estructurales: dos translocaciones robertsonianas [(45,XY,t(13;22)(p11;p11) y (45,XY,t(13;15)(p11;p11)] y tres mosaicos que implicaban cromosomas sexuales [mos45,X/46,X,idic(Y)(q11)].<sup>23</sup>

Otro grupo estudió pacientes con oligozoospermia severa y azoospermia que acudieron a una clínica de infertilidad en búsqueda de tratamiento con técnicas de reproducción asistida de alta complejidad y encontró que 11% (9/82) tenía alteraciones cromosómicas.<sup>24</sup> Ocho de las nueve aberraciones se detectaron en los pacientes azoospérmicos, cinco pacientes con 47,XXY, uno con 47,XYY, uno con 46,XY,Yq- y otro con 46,XY, inv(9). Sólo un paciente con oligozoospermia severa tenía cariotipo anormal: 46,XY, t(1;15)Lq(12;q25).<sup>24</sup> Otro estudio realizado con parejas infértilas provenientes del centro del país encontró un cariotipo alterado en 34 hombres (14.8%) del grupo de pacientes con insuficiencia reproductiva por factor masculino severo.<sup>25</sup>

Las alteraciones cromosómicas son, sin duda, la variante más estudiada en hombres mexicanos infériles. La realización de cariotipo se practica de manera rutinaria en el abordaje de la pareja infértil. Sin embargo, nuevas metodologías, como la búsqueda de mosaicos celulares en el síndrome de Klinefelter por hibridación fluorescente *in situ* (FISH: *fluorescence in situ hybridization*) que utilizan sondas para cromosomas sexuales, deben considerarse para establecer la necesidad y el momento de la biopsia testicular, la probabilidad de encontrar espermatozoides o de tener éxito en las técnicas de reproducción asistida.

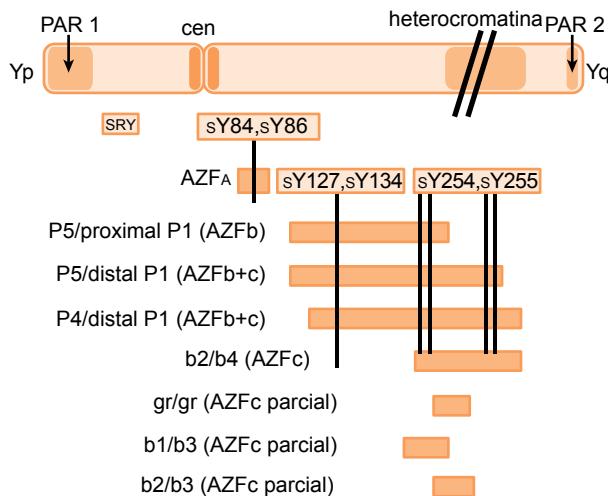
También debe considerarse la importancia del diagnóstico prenatal en pacientes con anomalías cromosómicas de autosomas o cromosomas sexuales, a fin de dar asesoramiento genético y ofrecer opciones terapéuticas a los pacientes.

## MICRODELECIOS DEL CROMOSOMA Y

El papel del cromosoma Y en la espermatogénesis lo sugirieron primeramente los estudios de Tiepolo y Zuffardi (1976),<sup>26</sup> quienes realizaron cariotipo a 1,170 hombres subfértiles e identificaron a seis individuos azoospérmicos con eliminaciones detectables microscópicamente de Yq distal. En cuatro de ellos en los que se evaluó al padre, las microdelecciones detectadas en los hijos fueron *de novo*. Con base en estas microdelecciones *de novo* en hombres azoospérmicos, los autores propusieron la existencia de un gen de espermatogénesis, o “factor de azoospermia” (AZF), en Yq.<sup>26</sup>

En 1996 Vogt y su grupo,<sup>27</sup> con técnicas de biología molecular, analizaron a 370 hombres con azoospermia idiopática u oligozoospermia severa para eliminaciones de 76 locus en Yq11 y descubrieron microdelecciones en 13 pacientes. También analizaron biopsias de testículo de los pacientes para correlacionarlas con eliminaciones en regiones diferentes de Yq11. El paciente con una eliminación en Yq11 proximal tenía sólo células de Sertoli sin células germinales visibles en todos los túbulos de las secciones de testículo. En los pacientes con una microdeleción media de Yq11, la histología testicular reveló la detención de espermatogénesis en la etapa de espermatocto. En los pacientes con microdelecciones en Yq11 distal sugirieron un defecto en las espermátidas postmeióticas o en la maduración del esperma. Las microdelecciones se encontraron en tres subregiones diferentes de Yq11, con interrupción de la espermatogénesis en fases diferentes del proceso, lo que condujo a los autores a proponer la existencia de tres lugares de espermatogénesis en Yq11, designados como AZFa, AZFb y AZFc (Figura 1), que se activan durante una fase diferente del desarrollo de la célula germinal masculina.<sup>27</sup>

A través de varios años de estudio ha quedado clara la estructura del cromosoma Y, que incluye palíndromes masivos (zonas repetidas en tandem), y se ha confirmado la existencia de las tres zonas del cromosoma Y: AZFa, AZFb y AZFc, donde se encuentran diversos genes relacionados con la espermatogénesis en cada una de ellas<sup>28</sup> (Figura 1). Recientemente se completó la secuenciación del ADN de la región no recombinante del cromosoma Y humano,<sup>29</sup> lo que aclaró que éste tiene capacidad de recombinación homóloga intracromosómica mediada por los palíndromes, lo que



**Figura 1.** Estructura del cromosoma Y, zonas implicadas en la azoospermia (AZF), tipo de eliminaciones y localización de los marcadores para diagnóstico de microdelecciones del cromosoma Y.

puede producir eliminaciones grandes o, incluso, generar cromosomas isodicínticos<sup>30</sup> con consecuencias clínicas importantes, como insuficiencia testicular o síndrome de Turner (donde generalmente el cromosoma faltante es paterno). El efecto de las variaciones estructurales del genoma en la infertilidad, incluidas principalmente las del cromosoma Y, se analizó en una revisión excelente.<sup>31</sup>

Desde la publicación de un metanálisis de más de 4,800 hombres infértilles quedó claro que las microdelecciones “completas” de estas zonas del cromosoma Y sólo ocurren en los pacientes con oligozoospermia severa, azoospermia no obstructiva, o ambas.<sup>32</sup> La eliminación de cada zona tiene características clínicas diferentes (Figura 1 y Cuadro 2) y es relevante para el tratamiento clínico.<sup>33</sup> Las microdelecciones de la zona AZFc (delección b2/b4) son las más frecuentes (casi 60%) donde el fenotipo testicular es oligozoospermia severa, azoospermia con zonas variables de atrofia testicular (o ambas), pero hay posibilidades de encontrar espermatozoides en la biopsia. Las siguientes en frecuencia son las de AZFb (P5/proximal P1) y AZF b+c (P5/eliminación P1 distal), que son menos comunes –se observan en aproximadamente 15% de los pacientes–, generalmente tienen detección en la meiosis y es mucho menos probable encontrar espermatozoides.<sup>13,33</sup> Las microdelecciones de la zona AZFa son las más raras, se han descrito pocos pacientes y se relacionan con un fenotipo

testicular de síndrome de sólo células de Sertoli, las posibilidades de encontrar espermatozoides son prácticamente nulas.<sup>13,33</sup> Existen revisiones de las implicaciones de estas eliminaciones del cromosoma Y en la insuficiencia testicular y el tratamiento específico necesario.<sup>10,13,33</sup> También se han reportado las experiencias internacionales del análisis de microdelecciones practicado de manera rutinaria en el tratamiento clínico de un número importante de países, como Alemania,<sup>34</sup> Francia,<sup>35</sup> Italia<sup>36</sup> y Estados Unidos.<sup>37</sup>

Existen lineamientos de laboratorio específicos emitidos por la *European Molecular Quality Network* (EMQN) y la *European Academy of Andrology* (EAA) de las implicaciones del diagnóstico molecular de las microdelecciones del Y y los marcadores *sequence-tagged sites* (STSS) que deben utilizarse con base en el conocimiento del mecanismo de producción de las microdelecciones.<sup>38</sup> Los STSS que deben utilizarse para la zona AZFa son: sY84 y SY86, para AZFb: sY127 y sY134 y para AZFc: sY254 y sY255 que, en general, detectan 95% de las mutaciones de relevancia clínica.<sup>38</sup> Por tanto, los laboratorios dedicados al diagnóstico molecular de estas alteraciones deben seguir estos lineamientos, a fin de ser certeros en el diagnóstico y en el consecuente asesoramiento genético. Que no se apliquen puede llevar a consecuencias clínicas importantes. Por ejemplo, en un reporte se menciona que 80% de los hombres de parejas infériles tenía microdelecciones del cromosoma Y,<sup>39</sup> que ha sido extensamente discutido por no corresponder al mecanismo de producción de las microdelecciones del cromosoma Y y los hallazgos clínicos en estas parejas,<sup>40,41</sup> y después de varios estudios,<sup>42,43</sup> incluido uno con pacientes mexicanos,<sup>44</sup> queda claro que esos reportes de microdelecciones del cromosoma Y en hombres de parejas con aborto recurrente fueron errores metodológicos en el procedimiento de diagnóstico de las microdelecciones.

Aunque en México existen varios laboratorios –principalmente privados– que ofrecen el estudio de las microdelecciones del cromosoma Y como parte del estudio del hombre infértil, lamentablemente sólo hay una publicación que reporta la prevalencia de microdelecciones del cromosoma Y en pacientes mexicanos con infertilidad por factor testicular.<sup>24</sup> En este reporte se analizaron 82 pacientes infértiles con oligozoospermia y azoospermia y se encontró que 12.2% de los pacientes tenía microdelecciones del cromosoma Y, éstas afectaban a 12% de los pacientes azoospérmicos y a 14.3% de los pacientes con

oligozoospermia severa.<sup>24</sup> También se observó que las microdelecciones del cromosoma Y no están presentes en hombres de parejas con pérdida gestacional recurrente, como se reportó en algunos estudios.<sup>44</sup>

### FIBROSIS QUÍSTICA Y VARIANTES EN EL GEN CFTR

La fibrosis quística es una enfermedad ocasionada por mutaciones en el gen *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* [regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística]) localizado en 7q31.2, que codifica para un canal de cloro transmembranal presente en epitelios, la incidencia de esta enfermedad es de 1 por cada 2,000 a 4,000 nacidos vivos.<sup>45</sup> El funcionamiento inadecuado de este canal afecta los epitelios del aparato respiratorio, el intestino, el sistema hepatobiliar, el páncreas exocrino, las glándulas exocrinas y el aparato genital masculino.<sup>45,46</sup> Más de 95% de los pacientes con fibrosis quística son infértils debido a azoospermia ocasionada por estructuras wolffianas ausentes, atróficas o fibróticas.<sup>46</sup> Existe un fenotipo clínico más leve de la fibrosis quística ocasionado también por mutaciones en *CFTR*, donde no se observan las manifestaciones pulmonares o gastrointestinales clásicas, pero hay ausencia congénita de vasos deferentes (*Congenital Absence of the Vas Deferens*: CAVD) y, por tanto, también se distingue por azoospermia e infertilidad en los hombres afectados.<sup>46</sup> Esta variante CAVD que genera infertilidad se considera normalmente en el estudio del varón con azoospermia y está incluido en la guía mexicana de infertilidad masculina.<sup>2</sup> Sin embargo, en esta guía no se menciona claramente qué estudio debe realizarse y sólo se comenta que deben estudiarse las mutaciones más frecuentes en la pareja, especialmente si se someterán a técnicas de reproducción asistida y si ésta resulta positiva, también debe ofrecerle la búsqueda al varón. Esta recomendación no es la más adecuada desde la perspectiva genética porque la pareja debe tamizarse para las mutaciones más frecuentes de *CFTR* y así confirmar el diagnóstico del afectado y del portador.

El estudio de la patogenia molecular de la fibrosis quística en México ha reportado 46 mutaciones diferentes y se ha propuesto que México es uno de los países con espectro amplio de mutaciones de *CFTR* comparado con lo reportado en el resto del mundo.<sup>47</sup> Recientemente se estudiaron 16 pacientes con ausencia congénita de vasos deferentes y 33 casos de pacientes con azoospermia

idiopática y se encontraron las mutaciones: p.F508del, p.G85E, p.D1152H y p.W1089\* en tres pacientes con ausencia bilateral congénita de vasos deferentes (18.8%). Concluyeron que el polimorfismo IVS8-Tn no está implicado en el origen de la ausencia bilateral congénita de vasos deferentes en población mexicana.<sup>48</sup> En los pacientes con azoospermia estudiados no se encontró ninguna de las nueve mutaciones de *CFTR* analizadas.<sup>48</sup> Otro reporte previo tampoco encontró alguna de las 35 mutaciones estudiadas del gen de fibrosis quística ni el polimorfismo IVS8-Tn en pacientes azoospérmicos.<sup>24</sup>

### Consideraciones acerca del diagnóstico molecular y asesoramiento en las mutaciones del gen *CFTR*

Aunque el diagnóstico molecular de la fibrosis quística representa un reto por el tamaño del gen *CFTR* (27 exones, que abarcan cerca de 230 kb) y la heterogeneidad en el número de mutaciones, en el que se han descrito más de 1,900 mutaciones (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>), existen lineamientos para el tamizaje de mutaciones del gen *CFTR* publicados por el *American College of Medical Genetics* (ACMG),<sup>49</sup> así como guías de laboratorio para el diagnóstico molecular de fibrosis quística<sup>50</sup> que indican que para el tamizaje prenatal deben incluirse 23 mutaciones: ΔF508, R553\*, R1162\*, 2184delA, 3120+1G>A, ΔI507, G542\*, G551D, W1282\*, N1303K, 621+1G>T, R117H, 1717-1G>A, A455E, R560T, G85E, R334W, R347P, 711+1G>T, 1898+1G>A, 3849+10kbC>T, 2789+5G>A, 3659delC. Este panel es apoyado desde 2011 por el *American College of Obstetricians and Gynecologists*, que indica debe ser utilizado en el tamizaje prenatal en mujeres en edad reproductiva.<sup>51</sup> Los lineamientos europeos para el diagnóstico molecular de la fibrosis quística no recomiendan un panel específico de mutaciones, pero dan un algoritmo específico para el estudio del paciente infértil con sospecha de ausencia congénita de vasos deferentes. Este algoritmo indica que deben buscarse las mutaciones comunes de *CFTR* y la variante IVS8(t)5, si se encuentran dos mutaciones se establece el diagnóstico de fibrosis quística, si se encuentra una mutación más la variante (T)5 se establece el diagnóstico de un enfermedad relacionada con *CFTR* y si no se detectan mutaciones debe realizarse una reevaluación clínica para considerar una enfermedad relacionada con *CFTR* y buscar las mutaciones raras.<sup>52</sup> Lamentablemente, hasta ahora no existen

guías de qué mutaciones específicas deben buscarse en los hombres con azoospermia obstructiva.

El uso de este nuevo panel desde 2004 ha demostrado que en la población blanca hispana el porcentaje de portadores es de 1/58 y el porcentaje de detección del panel del *American College of Medical Genetics* es de solamente 72% (comparado con 88% en la población blanca no hispana). Los estudios también encontraron que en población hispana existen mutaciones que no se encuentran en el panel, como: D1270N, 3876delA, W1089\*, R1066C, S549N y 1949del84.<sup>50</sup>

En el contexto del estudio del hombre infértil, la azoospermia obstructiva es el dato clínico más relevante. Para su sospecha diagnóstica se tienen datos a nivel seminal, a través del volumen del eyaculado bajo (hipoespermia), bajo contenido de fructosa y el pH ácido.<sup>47</sup> Este diagnóstico puede confirmarse con ultrasonido testicular y transrectal,<sup>6,7</sup> por lo que no consideramos necesario el tamizaje (*screening*) del gen de fibrosis quística en todos los pacientes azoospérmicos, sólo en los que se confirme la azoospermia obstructiva.

Desde la perspectiva del asesoramiento genético, la fibrosis quística es una de las enfermedades recesivas con mayor frecuencia de portadores, en población caucásica es de 1 por cada 22 a 28 pacientes. En México, la frecuencia de portadores se estima en 1 por cada 60 pacientes.<sup>47</sup> Lamentablemente, la mayoría de los pacientes con fibrosis quística fallece antes de llegar a la edad adulta; sin embargo, los pacientes con ausencia congénita de vasos deferentes tienen una supervivencia normal y pueden acudir en búsqueda de tratamiento contra la infertilidad.<sup>45</sup> Por tanto, todo paciente con ausencia congénita de vasos deferentes de quien se obtengan espermatozoides para procedimiento de reproducción asistida, su pareja debe analizarse para detección de mutaciones heterocigotas de *CTFR* de acuerdo con los lineamientos sugeridos por el *American College of Medical Genetics*. Si la madre los tuviera aumentaría el riesgo de la pareja de tener hijos afectados por fibrosis quística. En estos casos debe ofrecérseles el diagnóstico prenatal.

#### Otras variantes genéticas descritas

##### *Microdelecciones “parciales” del cromosoma Y*

En la actualidad se estudia y discute la contribución de otras variantes del cromosoma Y, como las que generan delecciones parciales (Figura 1) en la infertilidad masculina.

Entre ellas están las delecciones gr/gr, cuya participación en la insuficiencia testicular, especialmente oligozoospermia, es motivo de controversia, porque esta variante también se encuentra en pacientes sin alteraciones testiculares y la prevalencia más elevada en los pacientes con insuficiencia testicular no ha podido replicarse en todas las poblaciones estudiadas. No obstante, un metanálisis reciente de más de 6,000 casos y más de 6,000 controles indicó una asociación estadísticamente significativa de las delecciones gr/gr con infertilidad masculina, con una RM de 1.76 (1.21-2.66) y un grado moderado de heterogeneidad estadística.<sup>53</sup> Recientemente, otro tipo de delecciones parciales, las del tipo b2/b3, se asoció con insuficiencia testicular.<sup>54</sup> No se conoce la prevalencia de estas microdelecciones en población mexicana y, en general, aún no pueden considerarse parte del diagnóstico molecular de infertilidad masculina.

##### *Variantes genéticas en el receptor de andrógenos*

Las variantes en el gen del receptor de andrógenos localizado en Xq12, que representa un componente importante en la infertilidad masculina, se han asociado con diversas alteraciones relacionadas con la infertilidad.<sup>55</sup> Existen más de 1,000 mutaciones reportadas para el receptor de andrógenos (<http://androgendb.mcgill.ca>) que se asocian principalmente con un fenotipo de insensibilidad a andrógenos parcial o completa. Sin embargo, el gen *AR* tiene un grupo de repetidos CAG en el exón 1, que codifican para un tracto de polil glutaminas, que se sabe tiene relación con el grado de transducción de señales del receptor y, por tanto, se asocia con el funcionamiento del receptor como respuesta a los andrógenos. En algunas poblaciones el aumento en el número de repetidos CAG se asocia con insuficiencia espermática.<sup>55</sup>

La enfermedad de Kennedy (atrofia muscular y espinal ligada a X, OMIM 313200) es un padecimiento genético que se produce por la expansión importante de este tracto de polil glutaminas en el exón 1 del receptor de andrógenos, cuando son más de 36 repetidos de CAG.<sup>56</sup> Ésta es una enfermedad de comienzo en edad adulta que afecta prácticamente sólo a hombres y se distingue por ser un trastorno neuromuscular progresivo en la degradación de las motoneuronas inferiores; resulta en debilidad muscular proximal, atrofia muscular y fasciculaciones, además de ginecomastia, atrofia testicular y fertilidad reducida como resultado de la insensibilidad leve a los andrógenos.<sup>56</sup> Al ser una enfermedad de comienzo tardío (más de 40 años),

generalmente los pacientes no acuden a consulta por infertilidad primaria porque ya han tenido hijos cuando se les diagnostica.

El estudio original,<sup>57</sup> que exploró el origen de la enfermedad de Kennedy con análisis de ligamiento, incluyó una familia mexicana y encontró al gen *AR* como susceptible. En 2008 Martínez-Garza y su grupo estudiaron el número de repetidos del exón 1 del receptor de andrógenos en pacientes mexicanos con oligozoospermia y azoospermia y encontraron que no había diferencias en el número de CAG respecto a los controles, con promedio del número de repetidos para la población estudiada de 20.<sup>24</sup> También se publicó un resumen con la descripción de una familia mexicana con enfermedad de Kennedy con ocho varones afectados, que mostraron 52 repetidos de CAG en el receptor de andrógenos.<sup>58</sup>

#### *Alteraciones en genes asociados con hipogonadismo hipogonadotrópico*

Otro grupo de enfermedades genéticas relacionadas con infertilidad masculina son las asociadas con retraso de la pubertad y déficit en la secreción de GnRH que se manifiesta como hipogonadismo hipogonadotrópico. La más conocida, el síndrome de Kallmann, tiene incidencia de 1:10,000 a 1:86,000, afecta mayormente a hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico por deficiencia de GnRH y puede haber alteraciones olfatorias (anosmia o hiposmia) y, según las variantes, otras malformaciones o retraso mental.<sup>59</sup> Es un padecimiento con heterogenidad genética y se han descrito por lo menos seis tipos: el síndrome de Kallmann tipo 1 (OMIM 308700) es ocasionado por el gen de Kallmann 1 (*KAL1*) localizado en Xp22.3; el tipo 2 (OMIM 147950) es ocasionado por el gen *FGFR1* localizado en 8p11.22; el tipo 3 (OMIM 244200) es ocasionado por mutaciones en el receptor 2 de procineticina, codificado por el gen *PROKR2* localizado en 20p12.3 y el tipo 4 por mutaciones en la procineticina 2, codificada por el gen *PROK2* localizado en 3p13. El síndrome de Kallmann tipo 5 es ocasionado por mutaciones en el gen de la *CHD7*, que es una padecimiento alélico al síndrome de CHARGE. El síndrome de Kallmann tipo 6 se relaciona con el gen *FGF8* localizado en 10q24.32. En estos padecimientos, según el gen afectado, la herencia puede ser ligada al cromosoma X, autosómica recesiva, dominante o digénica, lo que complica de manera importante el diagnóstico y el asesoramiento genético en los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Otros genes relacionados con la migración de neuronas también se han relacionado con la función de la GnRH, como: *KISS1* (OMIM 604161), *TAC3* (OMIM 162330), *TACR3* (OMIM 162332), *NELF* (OMIM 608137), *WDR11* (OMIM 606417). También los genes de las hormonas sexuales o sus receptores pueden sufrir mutaciones que lleven a hipogonadismo o a la deficiencia aislada de su secreción, como la hormona liberadora de gonadotropina: *GNRH1* (OMIM 152760), su receptor *GNRHR* (OMIM 138850), la hormona folículo estimulante: *FSHB* (OMIM 136530), su receptor *FSHR* (OMIM 13645) o la hormona luteinizante: *LHB* (OMIM 152780) o su receptor: *LHGR* (OMIM 152790). Sin embargo, puede haber cuadros de pubertad precoz, hipoplasia de células de Leydig, insuficiencia testicular o trastornos en la diferenciación sexual, cuando estos últimos genes están afectados.

Por tanto, el hipogonadismo hipogonadotrópico y los trastornos de la diferenciación sexual debe abordarlos un genetista para descartar la presentación sindrómica y determinar la necesidad de realizar estudios genéticos específicos. No se recomienda realizar ningún estudio molecular como prueba de tamizaje en estos casos.

#### *Alteraciones en los genes asociados con la función ciliar*

Las alteraciones congénitas en los cilios que llevan a disfunción de éstos se conocen como discinesia ciliar primaria (*primary ciliary dyskinesia*: PCD), que es una entidad de herencia recesiva que se distingue por pérdida de la función de las diferentes partes del aparato ciliar primario, la más frecuente es la asociada con los brazos de dineína,<sup>60</sup> ésta causa infertilidad por disfunción del espermatozoide. Se conocen 16 genes que causan discinesia ciliar primaria, la más común es la tipo CILD1 (OMIM 244400) ocasionada por mutaciones en el gen *DNAI1* (*dynein axonemal intermediate chain 1*) localizado en 9p13.3. Estas mutaciones se asocian con la tríada: pólipos nasales, bronquiectasias y *situs inversus totalis* (presente hasta en 50% de los pacientes), que se conoce como síndrome de Kartagener. La otra forma común es el tipo CILD3 (OMIM 608644), ocasionada por mutaciones en el gen *DNAH5* (*dynein axonemal heavy chain 5*, OMIM 603335) localizado en 5p. De los demás genes se han descrito pocas familias afectadas. En población infértil no se recomienda como tamiz realizar ningún estudio molecular relacionado con estos genes. Un dato de laboratorio que podría alertar acerca de estas alteraciones en los cilios son los espermatozoides vivos inmóviles en el eyaculado.

## EL FUTURO DE LAS VARIACIONES GENÉTICAS EN LA INFERTILIDAD MASCULINA

Los nuevos estudios que analizan a nivel de genoma completo, ya sea por estudios de asociación<sup>61,62</sup> o por búsqueda de variantes en el número de copias,<sup>63</sup> están encontrando nuevas variantes en diversos genes que no se conocían hasta ahora. Los resultados de estos estudios precursores aún deben replicarlos otros grupos de investigación y evaluarse en poblaciones específicas para conocer su contribución real a la patogénesis de la infertilidad masculina. Con el conocimiento de los fenómenos moleculares relacionados con la función espermática y la fertilización, se están encontrando nuevas variantes génicas, ejemplo son las mutaciones en el gen de la fosfolipasa C $\zeta$  (*PLCZ1*), el factor espermático activador del ovocito, que explican casos de falla en la fertilización después de realizar inyección intracitoplasmática de esperma,<sup>64</sup> lo que se ha confirmado en estudios subsecuentes;<sup>65</sup> el gen de la  $\beta$ -defensina 126 (*DEFB126*) que causa subfertilidad y función espermática alterada relacionada con el glicocáliz espermático y su unión al hialuronato<sup>66</sup> y las mutaciones en el canal iónico, conocido como CATSPER, que producen infertilidad por alteraciones en la movilidad espermática acompañada o no de sordera.<sup>67</sup> También otros, como la globozoospermia causada por mutaciones en los genes *SPATA16* (OMIM 102530), que se acompaña de oligoastenoteratozoospermia<sup>68</sup> y *DPY19L2* (OMIM 613958) que genera ausencia de acrosomas con concentración espermática casi normal.<sup>69,70</sup>

## EL EFECTO DE LA PREVENCIÓN Y EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS RELACIONADAS CON INFERTILIDAD

Aunque el advenimiento de nuevas técnicas de reproducción asistida implica mayor riesgo de trasmisión de padecimientos genéticos; a la par de su desarrollo afortunadamente también se han implementado técnicas que permitan su diagnóstico temprano o, incluso, su prevención, como el diagnóstico prenatal pre o postimplantacional. En México el diagnóstico prenatal es un campo relativamente nuevo que comienza a desarrollarse paulatinamente. En algunos padecimientos, como las enfermedades cromosómicas, existen maneras de tener un diagnóstico temprano (estudios citogenéticos por biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis), pero también

se dispone de herramientas que permiten hacer el diagnóstico preimplantacional, como ofrecer la selección de sexo en caso de enfermedades ligadas al cromosoma X o al cromosoma Y (microdelecciones del Y) o específicamente detectar las mutaciones, como en la fibrosis quística o la enfermedad de Kennedy. Lamentablemente, la guías mexicanas<sup>2</sup> no hacen mención de las posibilidades que implican las técnicas de reproducción asistida-genética para los hombres infériles y que deben ofrecerse a todo los pacientes afectados.

Los biólogos de la reproducción, en conjunto con los genetistas clínicos, tienen la responsabilidad de conocer las posibilidades que implica el diagnóstico preimplantacional para prevenir enfermedades genéticas y ofrecerlo como opción factible a los pacientes. Esto permitirá moverse del tamizaje prenatal de aneuploidías (también conocido como tamizaje genético preimplantacional), que es la técnica más diseminada, al verdadero diagnóstico genético preimplantacional. Este último consiste en detectar gametos o embriones afectados en familias afectadas por enfermedades cromosómicas o monogénicas y permitir a las parejas con una alteración genética tener un hijo sano en casa.

## CONCLUSIONES

El tratamiento de la infertilidad es una de las áreas con importante desarrollo en México, como lo muestra el Registro de la Red Latinoamérica de Reproducción Asistida (<http://www.redlara.com>). En México existen 30 clínicas de infertilidad acreditadas que se dedican específicamente a realizar procedimientos de reproducción asistida de alta complejidad.

La medicina reproductiva que se practica en México está a la altura de los centros de reproducción internacionales, se realizan técnicas innovadoras y de alta especialización, como la inyección intracitoplasmática de espermatozoides morfológicamente seleccionados (IMSI), el análisis de la fragmentación del ADN espermático, pICSI (ICSI fisiológico) y vitrificación, entre otras. Sin embargo, en el área de genética reproductiva aún no existe un desarrollo comparable, porque aunque varios centros incluyen el asesoramiento genético y estudios genéticos específicos (cariotipo principalmente) en el tratamiento de los pacientes, hasta ahora no está disponible para los pacientes mexicanos el arsenal completo de estudios

genéticos disponible a nivel mundial para el manejo y entendimiento de la genética de la infertilidad masculina. Incluso, la búsqueda de mutaciones comunes en el gen *CTFR*, sugerida en la guía mexicana para pacientes infértils,<sup>2</sup> no es un estudio disponible actualmente en ningún hospital.

Por lo anterior, consideramos que esta revisión es una guía para los clínicos interesados en saber en qué punto de la genética del hombre infértil nos encontramos en México, cómo abordar su estudio y hacia dónde deben dirigirse los esfuerzos futuros.

### Agradecimientos

Al Dr. Efraín Pérez-Peña, del Instituto Vida Guadalajara, por la revisión crítica del manuscrito y su aportación de valiosos comentarios.

### REFERENCIAS

1. FEMECOG. Ginecol Obstet Mex 2011;79:659-778.
2. FEMECOG. Evaluación, diagnóstico y tratamiento del varón infértil. Ginecol Obstet Mex 2011;79:746-753.
3. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. Fertil Steril 2006;86:S202-S209.
4. American Urological Association. 2010. The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement. Disponible en: <http://www.auanet.org/content/media/optimalevaluation2010.pdf>
5. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, et al; EAU Working Group on Male Infertility. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: the 2012 update. Eur Urol 2012;62:324-32.
6. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Male Reproduction and Urology. Evaluation of the azoospermic male. Fertil Steril. 2008;90:S74-S77.
7. American Urological Association. 2011. The Evaluation of the Azoospermic Male: AUA Best Practice Statement. Disponible en: <http://www.auanet.org/content/media/azoospermicmale2010.pdf>
8. Mayén Molina DG, Baez Reyes MR, Grether González P, Aizpuru Akel E y col.; Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Consejo genético en el ámbito perinatal. Ginecol Obstet Mex 2009;77:S1-25.
9. Hwang K, Yatsenko AN, Jorgez CJ, Mukherjee S, et al. Mendelian genetics of male infertility. Ann N Y Acad Sci 2010;1214:E1-E17.
10. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:271-285.
11. McLachlan RI, O'Bryan MK. State of the art for genetic testing of infertile men. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1013-1024.
12. Massart A, Lissens W, Tournaye H, Stouffs K. Genetic causes of spermatogenic failure. Asian J Androl 2012;14:40-48.
13. Lee JY, Dada R, Sabanegh E, Carpi A, Agarwal A. Role of genetics in azoospermia. Urology 2011;77:598-601.
14. Visootsak J, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. Orphanet J Rare Dis 2006;1:42.
15. Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:239-50.
16. Forti G, Corona G, Vignozzi L, Krausz C, Maggi M. Klinefelter's syndrome: a clinical and therapeutical update. Sex Dev 2010;4:249-258.
17. Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A. Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009? Hum Reprod 2010;25:588-597.
18. Pellestor F, Anahory T, Lefort G, Puechberty J, et al. Complex chromosomal rearrangements: origin and meiotic behavior. Hum Reprod Update 2011;17:476-494.
19. Rajesh H, Freckmann ML, Chapman M. Azoospermia and paternal autosomal ring chromosomes: case report and literature review. Reprod Biomed Online 2011;23:466-470.
20. Martin RH. Cytogenetic determinants of male fertility. Hum Reprod Update 2008;14:379-390.
21. Rivas F, García-Esquivel L, Diaz M, Rivera H, Cantú JM. Cytogenetic evaluation of 163 azoospermics. J Genet Hum 1987;35:291-298.
22. Cortés-Gutiérrez EI, Cerda-Flores RM, Dávila-Rodríguez MI, Hernández-Herrera R, et al. Chromosomal abnormalities and polymorphisms in Mexican infertile men. Arch Androl 2004;50:261-265.
23. Meza-Espinoza JP, Dávalos-Rodríguez IP, Rivera-Ramírez H, Pérez-Muñoz S, Rivas-Solís F. Chromosomal abnormalities in patients with azoospermia in Western Mexico. Arch Androl 2006;52:87-90.
24. Martínez-Garza SG, Gallegos-Rivas MC, Vargas-Macié M, Rubio-Rubio JM, et al. Genetic screening in infertile Mexican men: chromosomal abnormalities, Y chromosome deletions, and androgen receptor CAG repeat length. J Androl 2008;29:654-660.
25. Romero Tovar S, Juárez Espinosa B, Galindo García CG, Mendoza Romo M, Sánchez Usabiaga RA. Prevalencia de alteraciones cromosómicas en pacientes infériles estudiadas en una clínica de reproducción asistida. Ginecol Obstet Mex 2009;77:128-135.
26. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. Hum Genet 1976;34:119-124.
27. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet 1996;5:933-943.
28. Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG, Minx PJ, et al. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. Nat Genet 2001;29:279-286.
29. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. Nature 2003;423:825-837.
30. Lange J, Skaletsky H, van Daalen SK, Embry SL, et al. Isodicentric Y chromosomes and sex disorders as byproducts of homologous recombination that maintains palindromes. Cell 2009;138:855-869.

31. Carvalho CM, Zhang F, Lupski JR. Structural variation of the human genome: mechanisms, assays, and role in male infertility. *Syst Biol Reprod Med* 2011;57:3-16.
32. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001;22:226-239.
33. Silber SJ. The Y chromosome in the era of intracytoplasmic sperm injection: a personal review. *Fertil Steril* 2011;95:2439-48.e1-5.
34. Simoni M, Tütteleman F, Gromoll J, Nieschlag E. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Münster experience. *Reprod Biomed Online* 2008;16:289-303.
35. Aknin-Seifer IE, Lejeune H, Touraine RL, Levy R; Societe d'Andrologie de Langue Francaise. Y chromosome microdeletion screening in infertile men in France: a survey of French practice based on 88 IVF centres. *Hum Reprod* 2004;19:788-793.
36. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:762-770.
37. Stahl PJ, Masson P, Mielnik A, Marean MB, et al. A decade of experience emphasizes that testing for Y microdeletions is essential in American men with azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril* 2010;94:1753-1756.
38. Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl* 2004;27:240-249.
39. Dewan S, Puscheck EE, Coulam CB, Wilcox AJ, Jeyendran RS. Y-chromosome microdeletions and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2006;85:441-445.
40. Noordam MJ, van der Veen F, Repping S. Techniques and reasons to remain interested in the Y chromosome. *Fertil Steril* 2006;86:1801-1802.
41. Piña-Aguilar RE, Martínez-Garza SG, Gutiérrez-Gutiérrez AM. Are Y chromosome microdeletions and recurrent pregnancy loss really associated? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:e9.
42. Kaare M, Painter JN, Ulander VM, Kaja R, Aittomäki K. Sex chromosome characteristics and recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2008;90:2328-2333.
43. Wettasinghe TK, Jayasekara RW, Dissanayake VH. Y chromosome microdeletions are not associated with spontaneous recurrent pregnancy loss in a Sinhalese population in Sri Lanka. *Hum Reprod* 2010;25:3152-3156.
44. Piña-Aguilar RE, Martínez-Garza SG, Kohls G, Vargas-Macié MA, et al. Y chromosome microdeletions in Mexican males of couples with idiopathic recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:912-917.
45. Moskowitz SM, Chmiel JF, Sternen DL, et al. CFTR-Related Disorders. 2001 Mar 26 [Updated 2008 Feb 19]. En: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/>
46. Moskowitz SM, Chmiel JF, Sternen DL, Cheng E, et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med* 2008;10:851-868.
47. Chávez-Saldaña M, Yokoyama E, Lezana JL, Carnevale A, et al. CFTR allelic heterogeneity in Mexican patients with cystic fibrosis: implications for molecular screening. *Rev Invest Clin* 2010;62:546-552.
48. Saldaña-Álvarez Y, Jiménez-Morales S, Echevarría-Sánchez M, Jiménez-Ruiz JL, et al. Molecular screening of the CFTR gene in Mexican patients with congenital absence of the vas deferens. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16:292-296.
49. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, et al. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med* 2004;6:387-391.
50. American College of Medical Genetics. 2008. Technical Standards and Guidelines for CFTR Mutation Testing (Revised 3/2011). Disponible en: [http://www.acmgfoundation.org/AM/Template.cfm?Section=Content\\_Area\\_413&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=6328](http://www.acmgfoundation.org/AM/Template.cfm?Section=Content_Area_413&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=6328)
51. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion No. 486: Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 2011;117:1028-1031.
52. Dequeker E, Stuhrmann M, Morris MA, Casals T, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders—updated European recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009;17:51-65.
53. Stouffs K, Lissens W, Tournaye H, Haentjens P. What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:197-209.
54. Eloualid A, Rhaissi H, Reguig A, Bounaceur S, et al. Association of spermatogenic failure with the b2/b3 partial AZFc deletion. *PLoS One*. 2012;7:e34902.
55. Yong EL, Loy CJ, Sim KS. Androgen receptor gene and male infertility. *Hum Reprod Update* 2003;9:1-7.
56. La Spada A. 1999. Spinal and bulbar muscular atrophy. [updated 2011 Oct 13]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1333/>
57. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991;352:77-79.
58. Monarres-Alvarado A, Cacho-Díaz B, López-Hernández MA, García-Ramos G, Mutchnick-Baringoltz O. Enfermedad de Kennedy: Estudio clínico y diagnóstico molecular en una familia mexicana con variabilidad fenotípica. *Rev Invest Clin* 2006;58:393.
59. Pallais JC, Au M, Pitteloud N, Seminara S, Crowley WF. Kallmann syndrome. 2007 [updated 2011 Aug 18]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1334/>
60. Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, Ferkol TW, et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. *Genet Med* 2009;11:473-487.
61. Aston KI, Carrell DT. Genome-wide study of single-nucleotide polymorphisms associated with azoospermia and severe oligozoospermia. *J Androl* 2009;30:711-725.
62. Hu Z, Xia Y, Guo X, Dai J, et al. A genome-wide association study in Chinese men identifies three risk loci for non-obstructive azoospermia. *Nat Genet* 2011;44:183-186.
63. Tütteleman F, Simoni M, Kliesch S, Ledit S, et al. Copy number variants in patients with severe oligozoospermia and Sertoli-cell-only syndrome. *PLoS One* 2011;6:e19426.

64. Yoon SY, Jellerette T, Salicioni AM, Lee HC, et al. Human sperm devoid of PLC $\zeta$ , zeta 1 fail to induce Ca(2+) release and are unable to initiate the first step of embryo development. *J Clin Invest* 2008;118:3671-3681.
65. Kashir J, Konstantinidis M, Jones C, Lemmon B, et al. A maternally inherited autosomal point mutation in human phospholipase C zeta (PLC $\zeta$ ) leads to male infertility. *Hum Reprod* 2012;27:222-231.
66. Tollner TL, Venners SA, Hollox EJ, Yudin AI, et al. A common mutation in the defensin DEFB126 causes impaired sperm function and subfertility. *Sci Transl Med* 2011; 3:92ra65.
67. Avenarius MR, Hildebrand MS, Zhang Y, Meyer NC, et al. Human male infertility caused by mutations in the CATSPER1 channel protein. *Am J Hum Genet*. 2009;84:505-510.
68. Dam AH, Koscinski I, Kremer JA, Moutou C, et al. Homozygous mutation in SPATA16 is associated with male infertility in human globozoospermia. *Am J Hum Genet* 2007;81:813-820.
69. Harbuz R, Zouari R, Pierre V, Ben Khelifa M, et al. A recurrent deletion of DPY19L2 causes infertility in man by blocking sperm head elongation and acrosome formation. *Am J Hum Genet* 2011;88:351-361.
70. Koscinski I, Elinati E, Fossard C, Redin C, et al. DPY19L2 deletion as a major cause of globozoospermia. *Am J Hum Genet* 2011;88:344-350.