

INFERTILIDAD MASCULINA

Anomalías Genéticas y Defectos Reproductivos



Lic. Germán Darío Galaverna

Director (Genetista)

La Rioja 1067. Villa María (5900).

Córdoba. Argentina.

TEL/FAX: +54 (0353) 4611-574

www.biogenomic.com.ar

Con los grandes avances de la cirugía y las técnicas de reproducción asistida, entre las más recientes el método de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), es posible obtener tratamientos exitosos en numerosos casos de infertilidad masculina. Sin embargo por cada uno de estos éxitos se verá aumentado el riesgo de transmitir anomalías genéticas a la prole. Los defectos genéticos son responsables de una gran variedad de trastornos clínicos que causan infertilidad masculina, como la deficiencia de hormonas gonadotróficas, las fallas en la espermatogénesis, y la azoospermia obstructiva.

El asesoramiento genético es descriptivo, frecuentemente, como el proceso de obtención de información para asistir al individuo (pareja o familia) en el entendimiento de la naturaleza del desorden genético y/o congénito que lo está afectando, su transmisión y las opciones en el manejo y planificación familiar (consejo genético). Los análisis y el asesoramiento genético en la andrología, comienza con la obtención de un diagnóstico seguro y certero. Para llegar a esto es requerido, generalmente, indagar sobre los antecedentes familiares (historia familiar), realizar un correcto examen físico (incluyendo evaluación de dismorfologías) y *varios test de laboratorio* (en algunos casos sobre ambos miembros de la pareja). El primer problema al que se enfrenta la Andrología y la Medicina Reproductiva es a menudo, el dificultoso proceso de aceptación del diagnóstico (causa) de infertilidad, y su carga sobre la relación de la pareja del afectado. El objeto del asesoramiento es, por consiguiente, no solamente seguir un proceso secuencial y lógico (tecnología, riesgo, chances), sino también generar un consejo orientado, que intente responder las siguientes preguntas:

Preguntas

¿El individuo es consciente de la causa de su infertilidad?, ¿Advierte los riesgos de él y para su potencial hijo? y finalmente, ¿Conoce de la disponibilidad de opciones para reducir este riesgo empírico o real, que surge del diagnóstico?. Todas las respuestas se tornan plausibles diseñando, previamente, una batería de análisis que permitan llegar con certeza a la etiología de la enfermedad.

Etiología

Desde un punto de vista genético, la infertilidad masculina se puede originar por alteraciones en los cromosomas o mutaciones que afectan a uno o varios genes específicos distribuidos en diferentes áreas del genoma. Consecuencia de esto, para llegar al diagnóstico existen test de laboratorio más apropiados que otros. Por ejemplo, las alteraciones en los cromosomas son eficientemente detectadas por un estudio genético llamado "*Cariotipo*", que es realizado a partir de una simple extracción de sangre y analizando minuciosamente, bajo el microscopio, el número y estructura de cada cromosoma. Hoy sabemos que los defectos cromosómicos están presentes en el 4-8% de los hombres infértiles, en el 15-20% de los azoospermicos (ausencia de espermatozoides en el semen) y en el 3% de los hombres cuya pareja sufre abortos a repetición.

" . . . Las Anomalías cromosómicas son frecuentes en los hombres infértiles (4 - 8%) . . . "

Cuando el problema es submicroscópico es necesario recurrir a estudios de biología molecular diseñados específicamente, para tener éxito en el diagnóstico. Uno de estos casos, son ciertos desordenes estructurales que sufre el cromosoma Y. Este cromosoma lleva consigo genes

responsables de la diferenciación sexual (todos los hombres tenemos un cromosoma Y, y en las mujeres está ausente) y la correcta producción de espermatozoides, entre otros. La ausencia (microdelección) o alteración de estos genes (mutaciones) repercute directamente sobre la fertilidad masculina. El estudio histológico a partir de la biopsia de testículo exhibe una gran variabilidad de defectos espermatogénicos que van desde una completa ausencia de células germinales (Síndrome de "Sertoli only") pasando por la incipiente y/o escasa formación de espermátides maduras hasta la disminución significativa en el recuento de espermatozoides (oligospermia severa). Actualmente, este problema se halla presente en un 12-18% de los varones con azoospermia no obstructiva, en un 5-8% de los oligospermicos severos y en el 100% los hijos varones de individuos afectados por este defecto genético.

" . . . 5 - 8% de los Hombres con Oligospermia severa muestran Microdelecciones en el Cromosoma Y . . . "

Un defecto genético sobre un único gen, que provoca azoospermia obstructiva (se producen espermatozoides pero no pueden ser eyaculados) es la "*ausencia congénita de los vasos deferentes*" (ACVD). La ACVD ocurre aproximadamente en un 2% de los hombres que presentan infertilidad. En estos pacientes entre un 59-82%, se halla por lo menos una mutación en el gen regulador de la permeabilidad celular (CFTR), las que dan lugar a una enfermedad llamada fibrosis quística. Esta enfermedad se expresa cuando se ha heredado de cada progenitor una copia del gen mutado. Por esta razón, en los pacientes con ACVD que considerarán un procedimiento de reproducción asistida se aconseja evaluar también a su pareja, ya que 1 de cada 25 personas son portadoras sanas de este defecto. Y en cuyo caso, el resultado fuese positivo, se corre importante riesgo de tener un niño afectado.

Los Síndromes genéticos raros que causan infertilidad masculina, como el Síndrome de Kallman, Síndrome de Noonans, Síndrome de Inmovilidad Ciliar (síndrome de Kartagener), deficiencia de la 5-alfa reductasa y Síndrome de insensibilidad a los Andrógenos, por ejemplo, tienen una incidencia muy baja en la población y son habitualmente diagnosticados tras el examen clínico minucioso, recopilación de datos familiares y en algunos casos confirmados por estudios genéticos moleculares muy específicos.

La transmisión *iatrogénica* de anomalías genéticas a través de la reproducción asistida puede a largo plazo tener serias implicancias, siendo por lo tanto importante tener presente que todas las técnicas de Reproducción Asistida, indisutiblemente valiosas, no deberían iniciarse en hombres con severos trastornos de fertilidad, sin haber otorgado a la pareja un riguroso asesoramiento en cuanto a las posibles consecuencias genéticas para su descendencia. En la actualidad, muchos especialistas consideran esta actitud muy apropiada, e incluyen en su evaluación de rutina, las prácticas de laboratorio comentadas aquí.

RESUMEN:

- Los defectos genéticos son significativos en la población masculina con problema de fertilidad.
- Resulta sumamente importante el asesoramiento genético de la pareja.
- Existen diversos Análisis Genéticos de Laboratorio capaces de detectar los más importantes defectos hereditarios, que caracterizan a estos pacientes.