

REPORTE DE CASO

Prevalencia de cromosopatías en parejas con trastornos reproductivos

Prevalence of chromosomal anomalies in couples with adverse reproductive outcomes

***Torres E, Ascurra M, Rodríguez S**

Departamento de Genética, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud,
Universidad Nacional de Asunción

RESUMEN

La incapacidad de reproducción se puede deber a problemas de esterilidad o infertilidad. Este última incluye el aborto espontáneo repetido y la muerte habitual del recién nacido. El objetivo del trabajo fue determinar la prevalencia de anomalías y de variantes cromosómicas en parejas con esterilidad ó infertilidad, habiéndose descartado otras causas, que concurren al Departamento de Genética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, entre 1995 y 1999. La metodología utilizada fue el cultivo de linfocitos de sangre periférica y posterior análisis cromosómico, a través de técnicas de coloración convencional y de Bandas G y C. Se estudiaron 53 parejas (106 individuos), 13% consultó por problemas de esterilidad y 87% por infertilidad. En el 13% de los individuos estudiados, se encontró una anomalía o una variante cromosómica, entre los cuales el 23% presentó anomalía de número, el 8% una alteración estructural y el 69% restante presentó una variante cromosómica. Los resultados obtenidos apoyan el concepto de que los problemas de esterilidad o de infertilidad sin causa definida podrían tener un origen cromosómico, por lo cual se sugiere una evaluación citogenética en estos pacientes una vez excluidas otras causales.

Palabras claves: Esterilidad, infertilidad, variante cromosómica, sitio frágil.

ABSTRACT

Reproduction incapacity may be caused by sterility or infertility problems. Infertility problems include spontaneous abortions and stillborn babies. The objective of this study was to determine the prevalence of chromosomal anomalies and variants in couples with sterility or infertility, when no other causes were detected. These couples attended the Genetics Department of the Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud between 1995 and 1999. Cultures of peripheral blood lymphocytes and chromosomal analysis, using standard techniques and G-C banding techniques were performed. Fifty three couples were analysed (106 samples), 13% of the cases consulted because of sterility while infertility was mentioned by the remaining 87%. Thirteen percent of the cases presented chromosomal anomalies, a numeral anomaly was found in 23% of them, a structural alteration in 8% and chromosomal variants in 69%. The results of this study reinforce the concept that sterility or infertility problems of unknown cause could have a chromosomal origin. Therefore, we suggest a cytogenetic evaluation of these patients once all other causes have been excluded.

Keywords: Sterility, infertility, chromosomal variants, fragile sites.

*Autor Correspondiente: **Dra. Elodia Torres**, Departamento de Genética
Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Río de la Plata y Lagerenza. Asunción-Paraguay
Email: genetica@iics.una.py

INTRODUCCION

La fertilidad es la capacidad de reproducirse que tienen los organismos vivos. Los factores genéticos, génicos y cromosómicos desempeñan un papel fundamental en la reproducción humana. Los problemas de reproducción se pueden deber a esterilidad, que es la incapacidad de concebir en la mujer y de fecundar en el hombre o a infertilidad, que es la falta de descendencia e incluye el aborto repetido y habitualmente la muerte del recién nacido (1). Algunos autores estiman que la presencia de abortos espontáneos en relación a todos los embarazos establecidos, es del 10 al 20%, definiéndolo como la interrupción del embarazo antes de la vigésima segunda semana de gestación cuando el embrión alcanza un peso de 500 gr (1, 2). Asimismo, se estima una prevalencia de anomalías cromosómicas de alrededor de 1 por cada 500 recién nacidos. Si bien se responsabiliza de un gran número de casos de deficiencia física y mental, existen anomalías cromosómicas como las translocaciones balanceadas que pueden pasar desapercibidas, permitiendo así que los individuos portadores con fenotipo normal presenten un riesgo aumentado de producir gametas no balanceadas, y consecuentemente, problemas de esterilidad o infertilidad. La prevalencia tanto como el fenotipo producido por las variantes cromosómicas son desconocidos.

(3) Los estudios llevados a cabo en parejas con infertilidad o esterilidad en distintas poblaciones, han revelado notables variaciones en la frecuencia de las anomalías cromosómicas. Esto se puede deber a diferentes criterios de selección para el estudio citogenético o al mayor o menor grado de control que se tenga en cada población sobre variables ambientales tales como las infecciones, capaces de ocasionar infertilidad o esterilidad. Entre esos estudios se citan el de Salamanca (1) que encontró un 42% de alteraciones cromosómicas en una muestra de 258 pacientes que presentaron en su mayoría una alteración numérica y que consultaron por esterilidad; el de Diedrich y col. (4) que encontró 11% de anomalías cromosómicas en una población de 136 parejas con historia de abortos a repetición; Speroff y col. (2) que menciona que el 8% de parejas con antecedentes de abortos presentan una anomalía cromosómica, con mayor frecuencia una translocación y por último, el de Gadow y col. (5) que cita un 2,6% de translocaciones balanceadas en 682 parejas estudiadas. Además de las translocaciones mencionadas, existen otras anomalías estructurales cromosómicas como las inversiones, deleciones, sitios frágiles, rearrreglos cromosómicos y cromosomas bisatélites. Entre las anomalías de número se citan principalmente, los mosaicos del cromosoma X (6-23). Este estudio se llevó a cabo a fin de determinar la prevalencia y el tipo de alteración cromosómica en parejas con problemas reproductivos, sean éstos de infertilidad o esterilidad.

MATERIALES Y METODOS

Diseño del estudio: observacional descriptivo de corte transversal. Población estudiada: se investigaron 53 parejas con problemas reproductivos de esterilidad o infertilidad, que concurrieron para su estudio citogenético al departamento de Genética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, en el período comprendido entre 1995 y 1999. A cada pareja se le brindó el consentimiento informado correspondiente y los resultados se consideraron confidenciales. Se incluyeron aquellas parejas con problemas reproductivos, cuyos problemas de esterilidad o infertilidad no obedeciesen a factores infecciosos, inmunológicos, mal funcionamiento uterino o deficiencias hormonales y aquellas parejas infértiles con o sin hijos y 2 o más abortos a repetición. Estas causas se determinaron consignando en una ficha, datos personales, clínicos y demográficos, número de abortos, número de hijos, antecedentes familiares, valores hormonales, presencia de otras patologías y motivo de consulta. Posteriormente, se extrajo sangre con Heparina (Leo-Dinamarca) en condiciones estériles a ambos componentes de la pareja. **Cultivo de células mononucleares:** el cultivo se realizó en medio RPMI 1640 suplementado con 10% de suero fetal bovino y fitohemoaglutinina a

37°C durante 72 horas. Transcurrido este tiempo se agregó colchicina durante 2 horas y luego se trató con solución hipotónica, KCl 0,075M durante 20 minutos. Se fijaron los preparados en metanol: ácido acético (3:1), se realizaron los extendidos sobre portaobjetos y se tiñeron con el colorante de Giemsa (24). Se efectuó el análisis cromosómico a 97 individuos con técnicas de tinción convencional y técnicas de Bando G y C (25, 26). Para el análisis estadístico, se realizó la prueba de chi-cuadrado.

RESULTADOS

De las 53 parejas estudiadas (106 individuos), el 13% consultó por problemas de esterilidad y el 87% por infertilidad. Del total de 97 individuos a los que se realizó el análisis cromosómico, 87% presentó cariotipo normal y el 13% una variante o anomalía cromosómica. En la Tabla 1 se observan los hallazgos cromosómicos que corresponden al 13% de los individuos a los que se realizó análisis cromosómico. En estos hallazgos se encontraron anomalías numéricas en el 23%, alteraciones estructurales en 8% y variantes cromosómicas en 69%. Entre las anomalías numéricas se encontró un individuo con Síndrome de Klinefelter, uno con cromosoma marcador y uno con poliploidía. Entre las anomalías estructurales se observó un caso de inversión del cromosoma 2 (Figura 1) y nueve casos con variantes cromosómicas, entre las que se encontraron tres individuos con sitio frágil en el cromosoma 16 y un caso con fragilidad del cromosoma 10. De las variantes de los cromosomas acrocéntricos, se encontraron tres casos con variaciones satelitales y dos individuos con la heterocromatina centromérica aumentada, una del cromosoma 9 y una del cromosoma y (Figura 2). En la tabla 2, se describen los antecedentes clínicos de cada pareja separados por sexo, el 25% presentó algún antecedente, de los que se destacan 6 casos con quiste de ovario, 3 casos con hipertensión arterial y 4 casos con antecedentes varios entre las madres. Entre los varones, 2 casos con azoospermia, 2 con quiste sinovial y 1 caso de hipotiroidismo, atrofia de túbulo seminífero, hipertensión, parálisis facial y espermograma patológico respectivamente. No se registraron antecedentes en un 75%. De los antecedentes demográficos cabe resaltar que el 75% de la población provenía del interior del país. En cuanto a la edad promedio a la que concurren para su estudio, tanto en mujeres como en varones fue de 31 años.

(D.S. 4,9) con un rango de edad de entre 21 y 41 años en mujeres y entre 22 y 44 años en varones.

En la Figura 3 se puede observar la distribución por edad de los individuos con y sin alteraciones cromosómicas, como también la distribución por sexo de los mismos (Figura 4).

Tabla 1: Hallazgos cromosómicos en las parejas estudiadas

HALLAZGOS CROMOSOMICOS	Sexo Femenino Mujeres (N=49)	Sexo Masculino Varones (N=48)
Cariotipo con anormalidades	N=7	N=6
Tipos de anomalías cromosómicas De número: N=3		
Gonosómicas		47, XXY*
Poliplodias	46,XX,3%polip	
Marcadores	46,XX/47,XX+mar**	
Estructurales: N=1		
Inversiones	46,XX,inv (2)(p11;q13)	
Variantes cromosómicas: N=9		
Sitios frágiles	46,XX,Fra(16)(q22) 46,XX,Fra(16)(q22)	46,XY,16(qh+)(Fra q22) 46,XY,Fra(10)(q22)
De los cromosomas A acrocéntricos	46,XX,21ps+	46,XY,13p-,21ps+ 46,XY,13ps-
De la Heterocromatina Centroamérica	46,XX,9qh+	46,XY,Yqh+

* Sx de Klinefelter ** cromosoma

marcador

Tabla 2: Antecedentes clínicos de las parejas estudiadas

	Varones		Mujeres	
	Nº	%	Nº	%
Azoospermia	2	4	-	-
Quiste de ovario	-	-	6	11
Hipertensión	1	2	3	5
Infecciones urinarias	-	-	4	7
Otros antecedentes*	7	13	4	7
Sin antecedentes	43	81	36	70
Total	53	100	53	100

***Otros antecedentes:** en varones 2 casos con quiste sinovial, 1 con hipotiroidismo, atrofia de túbulo seminífero, parálisis facial y espermograma patológico; en mujeres 1 caso con problemas hormonales, amenorrea primaria, toxoplasmosis positiva y deficiencia plaquetaria.

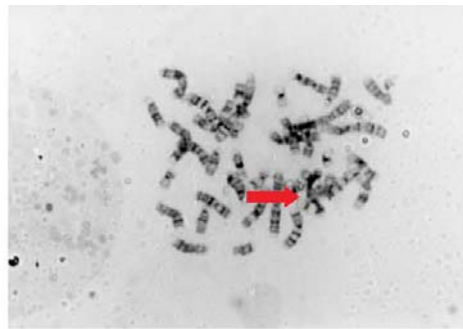


Figura 1. Metafase con bandas G donde se observa la inversión pericéntrica del cromosoma 2.



Figura 2. Metafase con bandas G donde se observa al cromosoma y con la heterocromatina aumentada.

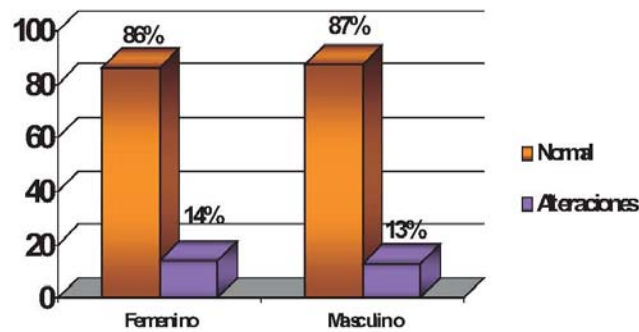


Figura 3. Distribución por edad de individuos con y sin alteraciones cromosómicas.

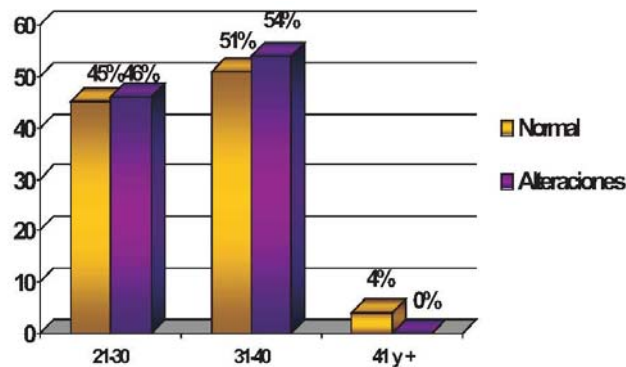


Figura 4. Distribución por sexo de individuos con y sin alteraciones cromosómicas

En publicaciones sobre hallazgos cromosómicos en parejas con problemas de reproducción, se destaca una mayor cantidad de individuos portadores de anomalías estructurales como translocaciones, inversiones, deleciones y otras cromosomopatías.

En la población estudiada en este trabajo, se encontró un 13% de individuos portadores de alteraciones cromosómicas, de los cuales el 8% presentó una anomalía estructural, el 23% una alteración numérica y en mayor frecuencia, las variantes cromosómicas en un 69%. Entre estas últimas, las más frecuentes fueron los sitios frágiles, seguidos de las variantes en los cromosomas acrocéntricos y finalmente las variantes en la heterocromatina centromérica. A pesar de que estas variantes no se citan como causa de esterilidad o infertilidad, existen trabajos aislados que hacen referencia a este tipo de alteraciones y su presencia en parejas con problemas reproductivos, como el sitio frágil del cromosoma 10 en espermatozoides humanos como causa de infertilidad (27) y el de Salamanca (1) que menciona que la variante Yqh+ se encontró con elevada frecuencia en parejas con aborto habitual. A su vez el grupo de Mau y col., (28) describe la presencia de estas variantes en un 16% de sus pacientes, pero no las incluye como anomalías propiamente dichas.

Además, en reportes sobre hallazgos cromosómicos en parejas con problemas de reproducción, se destaca una mayor cantidad de parejas con cariotipo normal (1,4,5, 28) al igual que en el presente trabajo.

En cuanto a si la alteración se observa con mayor frecuencia en varones o en mujeres, en esta población se observó un mayor número de alteraciones en mujeres, aunque dicha diferencia no fue significativa ($p > 0.05$). Los trabajos de Salamanca, 1990 (1) y Diedrich,

1983 (4) describen una mayor frecuencia de alteraciones en varones, y el de Gadow, 1991 (5), una mayor frecuencia de alteraciones en mujeres.

Finalmente, los resultados obtenidos apoyan el concepto de que los problemas de esterilidad o infertilidad sin causa definida, pueden tener un origen cromosómico y refuerzan la necesidad de estudiar a un mayor número de parejas con problemas de reproducción para una evaluación citogenética, una vez excluidas otras causas.

AGRADECIMIENTOS

A FUNDUNA por el apoyo financiero del trabajo, a la Srta. Estefana Estigarribia por su valiosa participación técnica, a los funcionarios del Dpto. de Informática por su colaboración y especialmente a la Dra. Margarita de Cabral por la revisión científica del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salamanca F. Citogenética Humana. Citogenética e Infertilidad. 1ra. Edición. México. D.F: Editorial Médica Panamericana; 1990.
2. Speroff L, Class R, Kase N. Endocrinología Ginecológica e Infertilidad. Investigación de la pareja estéril. 3ra Edición. Barcelona-España: Ediciones Toray S.A. 1986.
3. Lacadena JR, Benito C, Diez M, Espino FJ, Figueiras AM, Ochando MD, et al. "Problemas de Genética para un curso general". Genética. 4ta Edición. Madrid: Ed. Alhambra. S.A. 1988.
4. Diedrich U, Hansmann I, Janke D. Chromosome anomalies in 136 couples with a history of recurrent abortions. *Hum Genet* 1983; 65:48-52.
5. Gadow E, Lippold S, Otano L. Chromosome Rearrangements Among Couples With Pregnancy Losses and Other Adverse Reproductive Outcomes. *American Journal of Medical Genetics* 1991; 41:279-81.
6. Templado C, Vidal F, Navarro J. Meiotic studies and synaptonemal complex analysis in two infertile males with a 13/14 balanced translocation. *Hum Genet* 1984; 67:162-65.
7. Fryns JP. Maternal autosomal translocation t(5;18)(q12;q11) and Edward's syndrome in the fetus. *Clinical Genetics* 1985; 28:397.
8. Hatzisevastou-Loukidou H, Bouli-Kalachani A, Malaka-Zafir A. Reciprocal balanced translocation of the long arm of chromosome 8 to the short arm of chromosome 7 in a woman with two spontaneous abortions. *Hum Genet* 1985; 70: 379.
9. Kasal R, Narahara K, Kikkawa K. Reproductive Risk of Paracentric Inversion Carriers: Report of two Unrelated Cases with Paracentric Inversion of the Long Arm of Chromosome 3. *Jpn. J. Human Genet* 1985; 30:57-67.
10. Miró R, Caballín MR, Pomerol JM, Egozcue J. A new balanced (1;22) (p22;q13) translocation in a sterile male. *Hum Genet* 1985; 71(4): 372.
11. Sciorra L, Lee M, Cucurillo G. Translocation Mosaicism in a Woman Having Multiple Miscarriages. *American Journal of Medical Genetics* 1985; 22:615-7.
12. Suciú S. 46,XX/46,XX,8p-Mosaicism in a Phenotypically Normal Female. *Annales de Génétique* 1985; 28(2): 123-4.
13. Vauhkonen AE, Sankila EM, Simola KOJ. Segregation and Fertility Analysis in an Autosomal Reciprocal Translocation, t(1;8)(q41;q23,1) *Am J Hum Genet* 1985; 37:533-42.
14. Gorski J, Emanuel B, Zackai E. Complex chromosomal rearrangement and multiple spontaneous abortions. *Hum Genet* 1986; 74:326.
15. Martín-Lucas M, Pérez-Castillo A, Abrisqueta J. Infertility associated with two accessory bisatellited chromosomes. *Hum Genet* 1986; 73:133-6.
16. Acurra M y Pistilli N. Translocación equilibrada entre los cromosomas 1 y 18. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. EFACIM-UNA.* 1989; 27(8):34.
17. Benet J, Fuster C, Genesca A. Expression of fragile sites in human sperm and lymphocyte Chromosomes. *Hum Genet* 1989; 81:239-42.
18. Gregori-Romero M, Gil R, López-Ginés C. An unusual translocation associated with recurrent spontaneous abortions. *Hum Genet* 1989; 83:202.
19. Sizhong Z, Xiaoyan W, Qun H. A Familial chromosomal translocation t(6q;7q) with habitual abortion. *Clinical Genetics* 1989; 36:1-4.
20. D'Alessandro E, Santemma V, Lo Re ML, Ligas C, Del Porto G. 6p23. Deletion Mosaicism in a Woman With Recurrent Abortions and Idiopathic Hypoprolactinemia. *American J Med Genet* 1992;

44(2):220-2.

21. Jenderny J. Sperm chromosome analysis of two males heterozygous for a t(2;17).(q35;p13) and t(3;8)(p13;p21) reciprocal translocation. *Hum Genet* 1992; 90:171-3.

22. Tsuji K, Narahara K, Yokohama Y. Reproductive Risk in Mating Between Two Translocation Carriers: Case Report and Review of the Literature. *American Journal of Medical Genetics* 1993; 46:524-8.

23. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H. Cytogenetics of infertile men. *Human Reproduction* 1996; 11:1-26.

24. Verma RS, Babu A. *Human Chromosomes (Manual of basic techniques)* Pergamon Press USA 1989:5-67.

25. Seabright M. A rapid banding technique for human chromosome. *Lancet* 1971; 2:971.

26. Summer AT. A simple technique for human centromeric heterochromatin. *Exp Cell Res* 1972; 75:304-6.

27. Martin R. A fragile site 10q25 in human sperm chromosomes. *Journal of Medical Genetics* 1986; 23: 279.

28. Mau U, Bäckert I, Kaiser P. Chromosomal findings in 150 couples referred for genetic Counselling prior to intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1997; 12(5): 930-7.