

INFERTILIDAD POR MICRODELECCIONES AZF. UN NUEVO CASO DE AZOOSPERMIA

J. GARCÍA RODRÍGUEZ, J.L. MARTÍN BENITO, J.J. RODRÍGUEZ MARTÍNEZ,
A. JALÓN MONZÓN, O. RODRÍGUEZ FABA, J.M. FERNÁNDEZ GÓMEZ,
J. REGADERA SEJAS

Servicio Urología I. Hospital Central de Asturias. Asturias.

PALABRAS CLAVE:

Azoospermia. Microdeleciones. ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides).

KEY WORDS:

Azoospermia. Microdeletions. ICSI (intracytoplasmic sperm injection).

Actas Urol Esp. 26 (10): 801-803, 2002

RESUMEN

Presentamos el caso de un varón azoospermico estudiado por infertilidad.

Entre las causas de azoospermias u oligozoospermias severas detectadas en estudios por infertilidad en varones, se encuentran las causadas por microdeleciones del brazo largo del cromosoma Y, como en este caso.

Mediante estudios con técnicas de PCR se demuestra la existencia de regiones en el cromosoma Y, donde se encuentran los genes responsables de la espermatogénesis. Hombres con azoospermia presentarán alto riesgo de tener microdeleciones en estas regiones Yq.

Con las técnicas de ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides), estos pacientes podrán transmitir a la descendencia estas delecciones, con lo cual, el consejo genético es fundamental. Por lo tanto el estudio de microdeleciones debería ser considerado en varones infértiles severos.

ABSTRACT

We report a case of a man with azoospermia who was studied because of infertility.

Between the causes of azoospermia and severe oligospermia, in male patients with infertility evaluations, small deletions in regions of the Y chromosome must be considered, as in our case.

Regions for spermatogenesis in the Yq chromosome can be evidenced using PCR analysis. Men with azoospermia are at high risk to have small deletions in that regions.

Yq chromosome deletions could be transmitted when ICSI (intracytoplasmic sperm injection) is applied. Thereafter, study of microdeletions would be included in severe infertile men.

Se considera azoospermia como la ausencia de espermatozoides en el eyaculado tras centrifugación. Esta puede derivar de alteraciones en la espermatogénesis, es decir, azoospermias secretoras o bien por obstrucción bilateral de la vía seminal, obstructivas.

Encontramos en la literatura una clara relación entre alteraciones del brazo largo del Cromosoma Y (Yq) y azoospermias u oligozoospermias.

Se han identificado tres locus en Yq, AZFa, AZFb y AZFc, que ubican distintos genes responsables de la causa de azoospermia en caso de presentar delecciones.

La importancia de este hallazgo radica en la necesidad de consejo genético a los pacientes frente a la posibilidad de la transmisión a su descendencia de las microdeleciones, en caso de plantearse técnicas de reproducción como la ICSI o inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

CASO CLÍNICO

Se trata de una pareja de 33 y 31 años que consulta por esterilidad primaria de 3 años. Como antecedentes de interés al caso, la mujer presenta menarquia a los 12 años, ciclos 3-4/30 sin dismenorrea, serologías negativas, RIA 1ª y 2ª fase normal y cariotipo 46 XX normal. El varón de 33 años, presenta a la exploración física características aparentemente normales, como antecedentes de interés al caso presenta serologías negativas para lúes, Hepatitis B-C y VIH, estudio hormonal normal, estudio ecográfico sin alteraciones significativas y seminogramas repetidos con volumen de 4,2 c.c., fructosa normal y azoospermia, cariotipo 46 XY con estudio positivo de microdeleciones AZF del cromosoma Y.

DISCUSIÓN

El estudio seminal en el marco de un estudio básico de esterilidad por factor masculino inicia en la mayoría de las ocasiones el camino a seguir para conocer la etiopatogenia del proceso.

El hallazgo de una azoospermia o, lo que es lo mismo, ausencia de espermatozoides en el eyaculado tras la centrifugación puede llevar a la consideración de varias posibles etiologías que la enmarcarán entre las azoospermias secretoras, excretoras o mixtas.

Entre las secretoras podemos encontrar anomalías congénitas (anorquia, aplasia germinal, criptorquidia bilateral, síndrome de Kallman), anomalías cromosómicas (Klinefelter, Noonan), anomalías adquiridas (castración, tumores de testículo, causas farmacológicas) y también causas idiopáticas^{7,9}.

La presencia de alteraciones hereditarias como causantes de esterilidad o infertilidad tiene importancia tanto en cuanto al propio hecho de la esterilidad como en cuanto a la posibilidad de transmisión a la descendencia.

En el contexto de la valoración genética de la pareja estéril es importante, obviando la necesidad de una correcta anamnesis y exploración física el disponer de una historia familiar adecuada recomendándose retroceder hasta al menos tres generaciones anteriores⁸. El estudio del cariotipo en parejas infértiles o estériles nos permitirá detectar un gran número de alteraciones citogenéticas.

Consultamos en la versión "on line" del catálogo de enfermedades hereditarias OMIM ("On line Mendelian Inheritance in Man")⁸ buscando como palabras clave "Azoospermia AZF" y obteniendo el siguiente resultado:

- *415000 AZOOSPERMIA FACTOR 1; AZF1
- *400003 DELETED IN AZOOSPERMIA; DAZ
- *601486 DELETED IN AZOOSPERMIA-LIKE; DAZL
- *400005 UBIQUITIN-SPECIFIC PROTEASE 9, Y CHROMOSOME; USP9Y
- *400006 RNA-BINDING MOTIF PROTEIN, Y CHROMOSOME, FAMILY 1, MEMBER A1; RBMY1A1
- *426000 SELECTED cDNA ON Y, MOUSE, HOMOLOG OF; SMC
- 305700 GERMINAL CELL APLASIA
- *300199 RNA-BINDING MOTIF PROTEIN, X CHROMOSOME; RBMX

Catálogo OMIM

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>)

La infertilidad afecta aproximadamente a 1 de cada 25 hombres¹. Recientes estudios han sugerido una alta prevalencia de microdeleciones del cromosoma Yq en hombres infértiles. Uno de estos estudios, desarrollado en el Departamento de Urología del New York Hospital-Cornell Medical Center detecta deleciones en un 7% de hombres azoospermicos², coincidiendo en resultados con un estudio sobre 200 hombres infértiles (Pryor et al.) en el cual 14 (7%) tenían microdeleciones, 6 eran azoospermicos^{1,3}.

Todos estos estudios se basan en técnicas de amplificación del ADN a través de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) que delimita localizaciones de regiones específicas del cromosoma Y, denominadas "sequence tagged sites" o STS^{1,8}.

En 1976 Tiepolo y Zufardi^{8,10} describen tras el análisis citogenético de 1.160 pacientes varones esteriles^{5,8}, la existencia de un locus para la espermatogénesis en Yq11 denominándolo AZF o Factor de Azoospermia. Esta región ha sido dividida en cuatro regiones AZF a, b, c y d. Se han descrito fenotipos específicos de infertilidad adscritos a cada región.

Posteriormente, en 1992, Vollrath y cols.^{4,8} establecen el primer mapa STS basándose en la

PCR, subdividiendo Yq en 23 intervalos, 5A a 5Q y 6A a 6F⁴. Se han detectado microdeleciones en la banda Yq11,23 en 10 a 15% de hombres con azoospermia idiopática¹. La mayor parte de las deleciones han sido mapeadas en el intervalo 6^{1,3}, que contiene aproximadamente 5 millones de pares de bases generando dos familias de genes que podrían corresponder al AZF.

Ma y cols.⁸ aislan la familia de genes RBM ("RNA-binding motif"), cuya proteína se localiza en el núcleo de las células germinales del hombre, se encuentran en la región AZFb⁸.

Posteriormente se aísla la familia de genes DAZ ("Deleted in Azoospermia") localizada en la región AZFc^{4,8}, que codifica proteínas reguladoras del metabolismo del RNA en tejido testicular, se especula sobre que su delección pueda causar incapacidad para producir esperma maduro⁴. Hoy se conoce que el gen DAZ forma parte de la misma familia que los genes RBM⁸. Existen otros genes implicados como USP9Y que presenta deleciones en 12,5% de hombres azoospermicos, como el BPY1 y otros⁴.

Se podría concluir que en hombres con infertilidad severa se debería practicar un estudio de microdeleciones como parte de los estudios previos de infertilidad⁴.

Estos pacientes, a través de ICSI, recuperando gametos mediante una biopsia testicular, pueden transmitir a su descendencia las microdeleciones, por lo que se debe informar a la pareja, como hemos hecho en este caso. Esta posibilidad traería como resultado que todos los fetos masculinos fuesen portadores de la misma delección paterna con resultado obligado de varones infértiles, siendo todas las hembras normales, lo que viene a confirmar la

necesidad de realizar estudios genéticos en varones con azoospermia u oligozoospermia severa, sobre todo previo a técnicas de fecundación.

REFERENCIAS

1. DE KRESTER DM, BURGER HG et al.: The Y chromosome and spermatogenesis. *NEJM* 1997; **336** (8): 576-578.
2. GIRARDI SK, MIELNIK A, SCHLEGEL PN: Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men. *Hum Reprod* 1997 aug; **12** (8): 1.635-1.641.
3. JON L. PRYOR MD, MARIJO KENT-FIRST, PhD, ARIEGE MUALLEN BS et al.: Microdeletions in the Y chromosome of infertile men". *NEJM* 1997; **336** (8): 534-540.
4. BRITON-JONES C, HAINES: Microdeletions on the long arm of the Y chromosome and their association with male-factor infertility". *HKMJ* 2000; **6**: 184-189.
5. 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.
6. GONCALVES J, LAVINHA J. Y chromosome and male infertility. *Acta Med Port* 1998 apr; **11** (4): 365-372.
7. ARRONDO ARRONDO JL, JUÁREZ DEL DAGO F, PENDAS Y: Azoospermia, oligozoospermia, asteno-ozoospermia. Pauta de actuación. Actualización en andrología. *Pulso Ediciones* 2000; **5**: 93-111.
8. OLIVA R, BALLESCA JL: Valoración genética de la pareja estéril o infértil. Temas de actualidad en andrología I. *Edit ASESA* 1999: 61-92.
9. Servicio de Andrología. Fundación Puigvert.: Protocolos diagnóstico-terapéuticos. *Acción Médica* 2001.
10. MARK SIGMAN, STUART S. HOWARDS: Infertilidad masculina. Campbell Urología. *Edit Panamericana*. Sexta edición. 1994; **1** (15): 649-693.

Dr. J. García Rodríguez
C/ Martínez Vigil, 2 - 2º Dcha
33010 Oviedo (Asturias)

(Trabajo recibido el 25 de abril 2002)