

## CASO CLÍNICO

# Embarazo y parto normal en una pareja portadora de fibrosis quística con FIV/ICSI y diagnóstico genético preimplantacional. A propósito de un caso

Carlos Amselem<sup>a</sup>, Carmen Sala<sup>a</sup>, Arturo Brassesco<sup>a,b</sup>, Marta Sala<sup>b</sup>, Manuel Gómez<sup>b,c</sup>, Carlos Jiménez<sup>c</sup> y Mario Brassesco<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Centro Médico Augusta. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Centro de Infertilidad y Reproducción Humana. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Reprogenetics. Barcelona. España.

<sup>a</sup>Servicio de Infertilidad. Hospital Gineco-Obstétrico Universitario Ramón González Coro. Ciudad de la Habana. Cuba.

## RESUMEN

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria y de desenlace fatal común en nuestro medio, causada por la mutación del gen *CFTR* del cromosoma 7. Además de acompañarse de múltiples manifestaciones clínicas, en no pocos casos se acompaña de disminución de la fertilidad en ambos miembros de la pareja. Se presenta el caso de una pareja que consulta por infertilidad y se diagnostica que ambos miembros de la pareja son portadores de mutaciones del gen *CFTR*. Como antecedentes además la esposa presentaba una ooforectomía unilateral por cistoadenoma de ovario. Se les realiza ciclo de fecundación in vitro/inyección intracitoplasmática de espermatozoides, no pudiendo transferir los embriones en ese ciclo por la necesidad de realizar laparoscopia de urgencias a la paciente por sangrado intraabdominal pos-punción. Se congelan los embriones y en ciclo posterior se descongelan y se les realiza diagnóstico genético preimplantacional (DGPI), y se encontró un 50% de los embriones biopsiados como enfermos de fibrosis quística y un 50% portadores de la enfermedad. Se transfieren los embriones portadores y se obtiene el nacimiento de una niña sana, portadora de la mutación *tF 508* de fibrosis quística. En conclusión, este caso demuestra la utilidad del DGPI como herramienta fundamental, no sólo para la obtención de la gestación sino también para lograr el nacimiento de niños sanos.

**Palabras clave:** Fibrosis quística. FIV. ICSI. Diagnóstico genético preimplantacional.

## ABSTRACT

**Normal pregnancy and birth in a cystic fibrosis carrier couple with IFV/ICSI and preimplantation genetic diagnosis. Presentation of a case**

Cystic fibrosis -a hereditary disease with fatal outcome very common in our environment- is caused by the mutation of the *CFTR* gene on chromosome 7. Apart from being accompanied by multiple signs in some cases it also implies fertility decrease in both members of the couple.

We report a case of a couple who consults for infertility, both partners being diagnosed as carriers of mutations of the *CFTR* gene; besides the woman presents a history of unilateral oophorectomy by cyst adenoma ovary.

FIC/ICSI is performed but embryos cannot be transferred in this cycle because the patient needs an emergency laparoscopy after puncture due to intra-abdominal bleeding. Embryos are deep-frozen to be transferred at next cycle; pre-transfer genetic diagnosis (PGD) results in 50% embryos suffering from cystic fibrosis and 50% as disease carriers. Transferred embryos give birth to a healthy girl, carrying the mutation *tF 508* of cystic fibrosis.

The case demonstrates the usefulness of the PGD as an essential tool not only to obtain pregnancy but also to ensure the birth of healthy children.

**Key words:** Cystic fibrosis. IVF. ICSI. Preimplantation genetic diagnosis.

**Correspondencia:** Dr. M. Brassesco.

Centro de Infertilidad y Reproducción Humana (CIRH).

Plaza Eguilaz, 14, bajo. 08017 Barcelona. España.

Correo electrónico: cirh@cirh.es

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ), cuyo nombre se refiere a los procesos característicos de cicatrización (fibrosis) y formación de quistes dentro del páncreas, reconocidos por primera vez en los años treinta del pasado siglo, también conocida como mucoviscidosis (del latín *mucus*, “moco”, y *viscus*, “pegajoso”), es una enfermedad hereditaria frecuente que afecta al organismo de forma generalizada, causando discapacidad progresiva y muerte prematura. Se trata pues de una de las enfermedades hereditarias fatales más comunes. Su prevalencia es mayor entre caucásicos, variando su incidencia de 1 entre 2.500 a 1 entre 8.000 nacidos vivos<sup>1,2</sup>. Una de cada 25 personas de ascendencia europea es portadora asintomática de un gen para FQ, siendo la enfermedad genética más frecuente entre esta población. Los afectados pueden ser diagnosticados mediante pruebas genéticas prenatales; también por cribado neonatal o, durante la infancia temprana, por la mencionada prueba del sudor<sup>3</sup>. La FQ no tiene cura, y la supervivencia media para estos pacientes se estima en 29 años, alcanzando valores más altos en algunos países, como por ejemplo en Francia que es de 35 años<sup>4</sup>. En casos severos, la mala evolución de la enfermedad puede imponer la necesidad de un trasplante de pulmón.

La FQ está causada por una mutación en un gen llamado regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*). El gen está situado en el cromosoma 7 y se aisló en 1989<sup>5-7</sup>. En este gen se han descrito más de 1.000 mutaciones asociadas a la enfermedad. De estas mutaciones, la más frecuente es la  $\Delta F 508$  y se produce por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508. Esta mutación representa el 70% de las mutaciones en los europeos de origen caucásico. La naturaleza de la mutación se correlaciona con la gravedad de la alteración pancreática y el grado de anormalidad de cloro en el sudor, y también está asociada con disminución de la fertilidad en ambos sexos. Este gen interviene en la producción de sudor, jugos gástricos y moco. Aunque la mayoría de las personas sanas tienen 2 copias funcionales del gen, sólo 1 es necesaria para impedir el desarrollo de fibrosis quística. La FQ se presenta cuando ninguno de estos genes opera normalmente. En consecuencia, se la considera una enfermedad autosómica recesiva.

Se ha demostrado que hay una mayor prevalencia de mutaciones del gen *CFTR* en varones saludables, con una reducida calidad espermática, que en varones controles, por lo que en los pacientes subfértiles el riesgo de tener una descendencia afectada de FQ es superior a los que tienen una calidad seminal normal<sup>8,9</sup>.

Dada la alta incidencia de esta enfermedad en nuestra población y los beneficios que nos ofrece el diagnóstico genético preimplantacional (DGPI), para evitar las consecuencias desastrosas que podrían presentar personas nacidas de embriones afectados de esta patología, nos propusimos publicar este caso clínico, recalmando que ambos miembros de la pareja son portadores del gen de la FQ.

## CASO CLÍNICO

Pacientes JLB y MLSA, que son estudiados por su médico de asistencia por una infertilidad primaria. En el varón se encuentra una oligoazoospermia severa en el espermiograma, por lo que se somete a las pruebas de cribado previas a la realización de fecundación in vitro (FIV)/inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) (gen *DAZ*, FQ y cariotipo), y se le diagnostica como portador del gen  $\Delta F 508$  de FQ; secundariamente se estudia a la mujer, la cual aparece como portadora de los genes  $\Delta F 508/L206W$  de FQ (fig. 1), además de presentar antecedentes de una ooforectomía unilateral anterior por un cistoadenoma benigno del ovario. Con estos antecedentes, los pacientes son enviados para realización de FIV/ICSI.

Dicha FIV, en la modalidad de ICSI, se realiza bajo estimulación de la ovulación con antagonistas (Cetrotide®) y gonadotropinas recombinantes (Puregon®). Cuando 4 folículos presentaron un diámetro  $\geq 18$  mm, se administró 10.000 unidades de gonadotropina coriónica humana (HCG). La captación ovocitaria se realizó a las 35 h y media, bajo sedación con propofol.

Se obtuvieron 15 ovocitos, de ellos 13 MII y se lograron 12 embriones en el día +2. El día después de la punción la paciente acudió a urgencias de nuestra clínica con dolor abdominal y malestar general. Se constató sangrado abdominal pospunción, por lo que se somete a laparoscopia urgente con resultado favorable. Se decide congelar todos los embriones el día +2 y posponer el DGPI para un ciclo posterior con los embriones congelados.

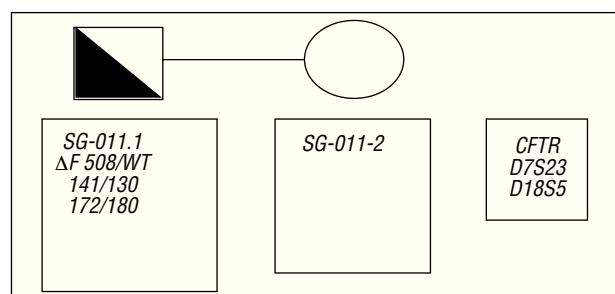


Figura 1. Mutaciones del gen de la fibrosis quística en ambos miembros de la pareja.

**TABLA 1.** Estudio de diagnóstico genético preimplantacional a los embriones

<b>Embrión</b>		<b>CFTR</b>	<b>D7S23</b>	<b>D18S55</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Comentarios</b>
2	Cél 1	$\Delta F\ 508/WT$	139/130	176/180	No afectado	Portador mutación $\Delta F\ 508$
	Cél 2	$\Delta F\ 508/WT$	139/130	176/180		
5	Blanco	NC NC	NC			
	Cél 1	$\Delta F\ 508/WT$	139/130	168/172	No afectado	Portador mutación $\Delta F\ 508$
6	Cél 2	$\Delta F\ 508/WT$	139/130	168/172		
	Blanco	NC	NC	NC		
7	Cél 1	$\Delta F\ 508/\Delta F\ 508$	139/141	168/172	Afectado	
	Cél 2	$\Delta F\ 508/\Delta F\ 508$	139/141	168/172		
7	Blanco	NC	NC	NC		
	Cél 1	$\Delta F\ 508/L206W$	133/141	168/172	Afectado	
7	Cél 2	$\Delta F\ 508/L206W$	133/141	168/172		
	Blanco	NC	NC	NC		

Tres meses después y en ciclo espontáneo se descongelaron los 12 embriones y sólo 4 sobrevivieron el día +3, a los cuales se realizó la biopsia embrionaria sin incidencias. El día +4 se informó que 2 de los embriones eran portadores y otros 2 afectados (tabla 1). Se realizó la transferencia de los 2 embriones portadores el día +5, que estaban en estadio de blastocistos. Se suplementó el ciclo con progesterona micronizada y ácido fólico. El día 11 postranferencia, se verificó embarazo por  $\beta$ HCG en sangre y 2 semanas más tarde se confirmó por ecografía la presencia de un saco gestacional con embrión. El embarazo evolucionó sin incidencias finalizando en un parto por cesárea de niña sana, con un peso de 3.200 g y apgar 9-10, portadora de la mutación  $\Delta F\ 508$  de la FQ.

## DISCUSIÓN

Este caso nos reafirma la necesidad de un estudio a fondo de las causas que pueden llevar a infertilidad y de las posibles asociaciones entre infertilidad y anomalías génicas. Además de en la FQ<sup>10-12</sup>, objetivo de esta publicación y que por su incidencia en nuestra población es de mucha importancia, hay numerosas patologías donde la aplicación del DGPI a embriones, obtenidos por FIV, toma utilidad como forma temprana de diagnóstico prenatal, como ocurre en la enfermedad de Huntington<sup>11,12</sup>, hemofilia A<sup>13</sup> y distrofia miotónica<sup>12,14</sup>, entre otras.

## CONCLUSIÓN

El DGPI ha demostrado ser una herramienta fundamental, no sólo para la obtención de la gestación

sino también para lograr el nacimiento de niños sanos.

## Bibliografía

1. Daigneault J, Aubin G, Simard F, DeBraekeleer M. The incidence of cystic fibrosis in Saguenay-Lac-St-Jean. *Hum Biol.* 1992;64:115-9.
2. Welsh M, Smith A. Cystic fibrosis. *Sci Am.* 1995;273:52-9.
3. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2004;53:1-36.
4. Institute National des Etudes Demographiques and Vaincre la Mucoviscidose. Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2001. Paris: Observatoire National de la Mucoviscidose; 2003.
5. Keren B, Rommens J, Buchanan J, Markiewicz D, Cox T, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science.* 1989;245:1073-80.
6. Riordan J, Rommens J, Keren B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989;245:1066-73.
7. Rommens J, Iannuzzi M, Keren B, Drumm M, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science.* 1989;245:1059-65.
8. Dohle G, Halley D, Van Hemel J, Van den Ouwerland A, Pieters M, Weber R, et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod.* 2002;17:13-6.
9. Jakubicska S, Bettecken Th, Stumm M, Nickel I, Musebeck J, Krebs P, et al. Frequency of CFTR gene mutations in males participating in an ICSI programme. *Hum Reprod.* 1999;14: 1833-4.
10. Harper J, Handyside A. The current status of preimplantation diagnosis. *Curr Obstet Gynecol.* 1994;4:143-9.
11. Dreesen JC, Jacob LJ, Bras M, Herbergs J, Dumoulin J, Gerards J, et al. Multiplex PCR of polymorphic markers flanking the CFTR gene; a general approach for preimplantation genetic diagnosis of cystic fibrosis. *Mol Hum Reprod.* 2000;6:391-6.
12. Matei I, De Temmerman N, Ullmann U, Cauffman G, Sermon K, Van de Velde H, et al. Derivation of human embryonic stem cell lines from embryos obtained after IVF and after PGD for monogenic disorders. *Hum Reprod.* 2006;21:503-11.
13. Michaelides K, Tuddenham EG, Turner C, Lavender B, Lavery S. Live birth following the first mutation specific pre-implantation genetic diagnosis for hemophilia A. *Thromb Haemost.* 2006;95:373-9.
14. Verpoest W, De Rademaeker M, Sermon K, De Rycke M, Seneca S, Papanikolau E, et al. Real and expected delivery rates of patients with myotonic dystrophy undergoing intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod.* 2008;23:1-7.