



# Revista Internacional de Andrología

www.elsevier.es/andrologia



## ORIGINAL

## Prevalencia de cariotipos patológicos en varones infértiles extremeños

Jesús Mateos Blanco<sup>a,\*</sup>, Santiago Sanjuán Rodríguez<sup>b</sup>, Miguel González Velasco<sup>c</sup>,  
Raquel Rodríguez López<sup>d</sup> y Carlos Domínguez Bravo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urología, Hospital Infanta Cristina, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Materno-Infantil, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España

<sup>c</sup> Departamento de Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, Badajoz, España

<sup>d</sup> Servicio de Inmunología y Genética, Hospital Infanta Cristina, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España

Recibido el 14 de mayo de 2011; aceptado el 6 de julio de 2011

### PALABRAS CLAVE

Varón;  
Infertilidad;  
Cariotipo

### Resumen

**Introducción:** La esterilidad se define como un problema de pareja, aunque sólo se demuestre afección en uno de los miembros. Afecta aproximadamente a un 15% de ellas, del que, en un 40% las causas estarían en los varones; en un 40%, en las mujeres, y en el 20% restantes serían mixtas. El estudio del cariotipo se realiza en todos los varones que presentan azoospermia u oligozoospermia severa (menos de cinco millones de espermatozoides/ml). Los factores genéticos son la causa de aproximadamente el 10% de la infertilidad masculina.

**Objetivos:** a) realizar un estudio prospectivo de cohortes para conocer la prevalencia de cariotipos patológicos en varones infértiles extremeños, y qué enfermedad es la más frecuente; b) estudiar si hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tamaño testicular bilateral, parámetros seminales y concentraciones hormonales plasmáticas en pacientes con cariotipo patológico, respecto a los demás pacientes del estudio y respecto al grupo establecido como idiopático, y c) justificar si hay necesidad de realizar estudio genético en pacientes con azoospermia y oligozoospermia en aquellos con una alteración que explique la infertilidad.

**Material y métodos:** Se ha estudiado a 107 pacientes varones infértiles durante un periodo de 5 años. Todos los pacientes incluidos presentaron, como criterio imprescindible, azoospermia secretora u oligozoospermia severa (menos de cinco millones de espermatozoides/ml) para estudio del cariotipo. Dicho estudio se hizo en pacientes de los grupos de etiología tanto conocida (antecedente de criptorquidia, diagnóstico de varicocele) como idiopática.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jemablanjaro@hotmail.com (J. Mateos Blanco).

**Resultados:** Un 3,1% de los pacientes estudiados por azoospermia secretora y oligozoospermia severa presentaron cariotipos patológicos, dentro de los cuales el más frecuente correspondió al síndrome de Klinefelter puro o no mosaico (1,86%). Los pacientes con cariotipo patológico mostraron diferencia estadísticamente significativa en el tamaño testicular izquierdo y derecho, así como para los valores de FSH y LH, en comparación con los demás pacientes y el grupo idiopático. El diagnóstico de enfermedades no genéticas que justifiquen la infertilidad del varón no excluye el estudio del cariotipo, ya que pueden coexistir afecciones no genéticas y genéticas y, por ello, variar el pronóstico.

**Discusión:** Este estudio presenta la prevalencia de cariotipos patológicos en varones infértiles extremeños estudiados en el Centro Extremeño de Reproducción Humana Asistida. Las diferencias obtenidas en el tamaño testicular bilateral y en los valores de FSH y LH son atribuibles a esta alteración genética.

© 2011 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Male;  
Infertility;  
Karyotype

## Prevalence of abnormal karyotypes in infertile Extremaduran males

### Abstract

**Introduction:** Sterility is defined as a problem of a couple, even if the pathology is demonstrated in only one of the members. It affects approximately 15% of them, 40% of which would be caused by the male, 40% by the female and 40% for mixed reasons. The study of the karyotypes is performed in all the males who have severe azoospermia or oligozoospermia (less than 5 million espermatozoids/ml). Genetic factors are responsible for approximately 10% of the causes of masculine infertility.

**Objective:** a) To realize a prospective study of cohorts to know the prevalence of pathological karyotypes in infertile Extremaduran males, and discover the most frequent pathology; b) To study if there are statistically significant differences in the bilateral testicular size, seminal parameters and hormone plasma levels in patients with pathological karyotypes versus the remaining study patients in regards to the idiopathic group, and c) To justify if genetic studies should be performed in patients with azoospermia or oligozoospermia in whom there is a diagnosis that explains the infertility.

**Material and methods:** 107 infertile male patients were studied over a 5-year period. All the patients presented includes had to fulfill the criterion of secretory azoospermia or severe oligozoospermia (less than 5 million espermatozoides/ml) for the karyotype study. The study was conducted in both patients with known groups of etiology (background of undescended testicle, diagnosis of varicocele) and idiopathy groups.

**Results:** 3.1% of the patients studied for secretory azoospermia and severe oligozoospermia had pathological karyotypes, the most frequent pathology within these corresponding to pure or non-mosaic Klinefelter (1.86%). Patients with pathological karyotype showed a statistically significant difference in the left and right testicular size compared to the rest of the patients and idiopathic group and for the FSH and LH values in comparison to the remaining patients and also to the idiopathic group. The diagnosis of non-genetic pathologies that justify male infertility does not exclude the study of the karyotype since non-genetic and genetic pathologies can coexist and thus vary the prognosis.

**Discussion:** This study presents the prevalence of pathological karyotypes in Extremaduran infertile males studied in the Extremaduran Center of Human Assisted Reproduction. The differences obtained in bilateral testicular size and in FSH and LH levels are attributable to this genetic alteration.

© 2011 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La esterilidad se define como un problema de pareja, aunque sólo uno de los miembros presente una afección. El 50% de las parejas encuentran el motivo en el factor masculino. Los factores genéticos son la causa de aproximadamente el 10% de la infertilidad masculina. La asociación entre esterilidad masculina y anomalías cromosómicas se hace evidente al comparar sus incidencias en la población control (0,6%) y en la de varones infértiles (12,6%), ya que el análisis cromosómico puede explicar la infertilidad en más del 10% de los varones azoospermicos<sup>1,2</sup>.

## Material y método

### Material

Para realizar este trabajo se ha estudiado a 107 varones con edades comprendidas entre los 21 y los 44 años, derivados a la consulta de Urología del Centro Extremeño de Reproducción Humana Asisitida (CERHA), que es el centro de referencia autonómico para el tratamiento de las parejas infértiles y estériles, desde distintos servicios de urología, ginecología y atención primaria de nuestra comunidad, durante el periodo comprendido entre abril de 2005 y abril de 2010.

Para la inclusión en este estudio era necesario que la infertilidad del varón se documentase a través de 2 seminogramas, separados por un plazo de 30 días aproximadamente; los pacientes debían presentar obligatoriamente oligozoospermia severa (menos de cinco millones de espermatozoides/ml) o azoospermia secretora, criterios indispensables para la determinación del cariotipo. La azoospermia secretora se consideró según la anamnesis y la exploración física (tamaño testicular bilateral, palpación de conductos deferentes, tacto rectal), estudio macroscópico seminal (volumen, pH), analítica hormonal plasmática (FSH, LH y testosterona) y otras pruebas complementarias si estaban indicadas (ecografía endorrectal, ecografía Doppler escrotal); en los casos en que las pruebas complementarias fueron normales, se consideró la azoospermia idiopática, y la distinción entre secretora y obstructiva se hizo según la biopsia testicular, que se realizó si había indicación de recuperación de espermatozoides, ya que si se evidenciaban concentraciones plasmáticas de FSH mayores del doble de lo normal, no se realizó. Hubo parejas que, cumpliendo estos requisitos, tanto si la etiología era conocida como idiopática, rechazaron la biopsia por no querer someterse el varón a la intervención, rechazar la microinyección espermática (ICSI) la mujer o aceptar la inseminación con semen de donante (IAD), y por ello estos casos idiopáticos no fueron incluidos en este estudio al no existir confirmación histopatológica de origen secretor, mientras que las azoospermias secretoras de etiología conocida sí se incluyeron, aunque la pareja rechazase la biopsia al conocer el diagnóstico de su infertilidad. Como se ha dicho, en los casos de azoospermia con exploración física normal (volumen testicular y deferentes palpables), valor plasmático de FSH y volumen seminal normales, que rechazaron la biopsia testicular y se planteaba un diagnóstico diferencial entre secretor u obstructivo (a nivel intratesticular, epididimario o deferencial), no se los incluyó en este estudio.

Dado que la muestra de este trabajo está constituida por pacientes con azoospermias de origen secretor y oligozoospermias severas para el estudio del cariotipo, se excluyó a todos aquellos que, tras estudio y tratamiento, recuperaron la normozoospermia; entre ellos se encuentran los que presentaron hipogonadismo hipogonadotrófico, quienes mediante tratamiento sustitutivo hormonal presentaron seminogramas normales y recuperaron la función reproductiva y sexual. Asimismo, fueron excluidos aquellos cuyo deterioro seminal podía deberse a la aparición de febrícula o fiebre hasta 3 meses antes de la realización del seminograma, en quienes se comprobó la normozoospermia posteriormente, o quienes presentaban sintomatología compatible con infección del tracto urogenital, documentada con cultivos positivos y en los que el tratamiento antibiótico y antiinflamatorio hizo desaparecer la oligozoospermia severa.

### Métodos

Se ha realizado un estudio de cohortes prospectivo. El método incluye la realización de:

- Historia clínica y exploraciones complementarias:
  1. Relativos al varón: edad, antecedentes familiares y personales, función sexual, enfermedades sistémicas, afección genital, exposición a tóxicos y drogas.
  2. Exploración física: inspección y valoración de caracteres sexuales secundarios, presencia de ginecomastia, palpación abdominal, inspección y palpación de genitales externos (meato uretral, testículos, epidídimos, conductos deferentes y palpación de varicocele), y determinación de talla, peso e índice de masa corporal (IMC).
  3. Seminograma: se han realizado dos a cada paciente, separados por un periodo de 30 días, aproximadamente, según establecen los criterios publicados en el *Manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano y de la interacción entre el semen y el moco cervical*<sup>3</sup>.
  4. Cultivos de orina y semen, en casos de sintomatología miccional y aumento de células redondas en el seminograma que orientaban hacia infección urinaria o seminal.
  5. Estudios hormonales: se determinaron concentraciones de FSH, LH y testosterona mediante quimioluminiscencia. Las determinaciones hormonales se obtuvieron por duplicado, y se consideraron los valores medios. Los valores considerados normales fueron:
    - FSH: 0,7-11-0,1 mUI/ml.
    - LH: 0,8-7,6 mUI/ml.
    - Testosterona: 1,8-7,7 mUI/ml.
  6. Cariotipo: se realizó en linfocitos de sangre periférica.
  7. Ecografía Doppler escrotal: se realizó en los casos en que se evidenció varicocele en la exploración física, como prueba documental en la historia.
- Tratamiento estadístico de los resultados: los datos de naturaleza cuantitativa, correspondientes a las variables edad, tamaño testicular izquierdo y derecho, FSH, LH y testosterona, se describen utilizando media  $\pm$  desviación típica, añadiéndose en las tablas resumen la mediana y los cuartiles primero y tercero, así como el valor mínimo y el máximo de cada muestra. Los procedimientos infe-

renciales utilizados, tanto paramétricos como no paramétricos, son:

- Test de la t de Student para muestras independientes: este test paramétrico se ha aplicado para realizar la comparación de variables cuantitativas de las medias poblacionales (cuando las varianzas de las poblaciones comparadas son iguales). Se ha utilizado cuando los tamaños muestrales eran suficientemente grandes (mayores que 25 datos). Previamente a su aplicación, se ha contrastado si las poblaciones comparadas tenían igual varianza, mediante el test de Levene. En el caso de poblaciones con varianzas diferentes, la comparación de las medias poblacionales se ha realizado mediante el test de Welch.
- Test de Mann-Whitney-Wilcoxon de suma de rangos: este test no paramétrico se ha aplicado para realizar la comparación de variables cuantitativas en la centralización. Se ha utilizado como alternativa al test de la t de Student (o al de Welch) cuando alguno de los tamaños muestrales era pequeño (menor de 25 datos).

El análisis de los datos se ha realizado utilizando el *software* estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc., Illinois). En todos los casos se consideró un resultado estadísticamente significativo si el valor de  $p \leq 0,05^4$ .

## Resultados

Nuestro estudio incluye a 107 pacientes, que se dividen en un grupo con etiología conocida (10 pacientes con antecedente de criptorquidia, 28 con diagnóstico de varicocele y 5 con cariotipo patológico) y otro idiopático, constituido por 67 pacientes. Tres pacientes tenían 2 comorbilidades (1 paciente presentó varicocele y cariotipo patológico, y los otros 2, varicocele y antecedente de criptorquidia).

Seis pacientes presentaron un cariotipo anómalo, aunque en sólo 5 de ellos tenía significación patológica, lo que representa el 3,1% en relación con el total de la muestra. Los 6 cariotipos anómalos se dividen en:

- 4 cromosomopatías numéricas (2 síndromes de Klinefelter, 1 síndrome de Klinefelter mosaico y 1 cariotipo mosaico 45X0/46XY).
- 2 cromosomopatías estructurales [una traslocación recíproca balanceada entre cromosomas 1 y 10, con puntos

de rotura a nivel p 4.3 y q 26.1 respectivamente (t1:10) (p 4.3; q 26.1) y una inversión 46XY inv (9) (p11q13), la cual carece de significación patológica sobre la fertilidad].

## Estudio de edad y volumen testicular

En la comparación de los grupos con y sin cariotipo patológico, en cuanto a las variables cuantitativas edad y tamaño testicular, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en esta última, como muestra la tabla 1.

Además de la comparación entre pacientes con cariotipo patológico y sin él, realizamos otra entre los pacientes con dicho diagnóstico y los idiopáticos exclusivamente, en cuanto a las mismas variables cuantitativas. En la confrontación de ambos grupos, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño testicular izquierdo y el derecho; los individuos con cariotipo patológico presentaron esta disminución, como muestra la tabla 2.

## Estudio de seminogramas

De los 5 pacientes con diagnóstico de cariotipo patológico (3,1%), 2 con síndrome de Klinefelter y uno con cariotipo mosaico (45X0/46XY) presentaron azoospermia, mientras que un paciente con Klinefelter mosaico y otro con traslocación recíproca balanceada entre cromosomas 1 y 10 presentaron oligozoospermia severa.

La comparación de los grupos con cariotipo normal y patológico, en cuanto a los parámetros seminales concentración y movilidad, no mostró diferencias estadísticamente significativas. Del mismo modo, al comparar a los pacientes con dicho diagnóstico y los idiopáticos, en cuanto a las mismas variables cuantitativas, tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas.

## Determinaciones hormonales

FSH: únicamente los pacientes que mostraron cariotipo patológico presentaron una media de FSH patológica (29,18  $\pm$  10,8 mUI/ml), a diferencia del resto. Todos los pacientes de este grupo presentaron elevación de la FSH; el valor máximo fue 39 mUI/ml. En la comparación de los grupos sin y con cariotipo patológico, en relación con los valores de FSH, se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,004$ ).

**Tabla 1** Comparación de los grupos sin (n = 102) y con cariotipo patológico (n = 5)

	Cariotipo patológico	Media $\pm$ DT	Mediana	Q1	Q3	Intervalo	p*
Edad	No	33,2 $\pm$ 4,32	33	31	36	21-44	0,269
	Sí	35 $\pm$ 8,46	39	26	42	25-44	
Volumen testículo izquierdo	No	16,03 $\pm$ 4,81	15	12	20	6-25	0,001
	Sí	10,4 $\pm$ 0,89	10	10	11	10-12	
Volumen testículo derecho	No	17,15 $\pm$ 4,79	15	12	20	6-25	0,002
	Sí	11,6 $\pm$ 0,89	12	11	12	10-12	

DT: desviación típica; Q1: cuartil primero; Q3: cuartil tercero.

\*Se aplicó el test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Resultados estadísticamente significativos,  $p < 0,05$ .

**Tabla 2** Comparación entre pacientes con causa idiopática (n = 67) y con cariotipo patológico (n = 5)

	Grupos	Media $\pm$ DT	Mediana	Q1	Q3	Intervalo	p*
Edad	Idiopático	33,48 $\pm$ 4,34	33	31	36	24-44	0,561
	Cariotipo patológico	35 $\pm$ 8,46	39	26	42	25-44	
Volumen testículo izquierdo	Idiopático	16,39 $\pm$ 4,75	15	12	20	6-25	0,001
	Cariotipo patológico	10,4 $\pm$ 0,89	10	10	11	10-12	
Volumen testículo derecho	Idiopático	17,4 $\pm$ 4,91	20	15	20	6-25	0,002
	Cariotipo patológico	11,6 $\pm$ 0,89	12	11	12	10-12	

DT: desviación típica; Q1: cuartil primero; Q3: cuartil tercero.

\*Se aplicó el test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Resultados estadísticamente significativos,  $p < 0,05$ ).**Tabla 3** Comparación de los grupos sin y con: antecedente de criptorquidia, varicocele y cariotipo patológico para los valores de FSH (test de Mann-Whitney-Wilcoxon), y para el tipo de infertilidad (no idiopática e idiopática) (test de la t de Student)

Antecedente criptorquidia	Media $\pm$ DT	Mediana	Q1	Q3	Intervalo	p
No	15,52 $\pm$ 10,6	12,7	7,3	21,3	1,4-55	0,553
Sí	13,1 $\pm$ 9,05	10,3	7,67	15,75	3,8-35	
Varicocele						
No	15,34 $\pm$ 10,9	12,7	7,2	21	1,4-55	0,95
Sí	15,19 $\pm$ 9,31	12,5	8,42	21,50	1,6-39	
Cariotipo patológico						
No	14,62 $\pm$ 10	11,9	7,3	19,48	1,4-55	0,004
Sí	29,18 $\pm$ 10,8	33,8	17,5	38,50	16-39	
Infertilidad idiopática						
No	15,93 $\pm$ 10,08	12,95	8,33	21,75	1,6-39	0,625
Sí	14,92 $\pm$ 10,78	11,7	7,2	19,5	1,4-55	

DT: desviación típica; Q1: cuartil primero; Q3: cuartil tercero.

**Tabla 4** Para la comparación de los grupos cariotipo patológico e idiopático, se aplicó el test de Mann-Whitney-Wilcoxon para el estudio de los valores de FSH, con resultado estadísticamente significativo

Grupos	Media $\pm$ DT	Mediana	Q1	Q3	Intervalo	p
Idiopático	14,92 $\pm$ 10,78	11,7	7,2	19,3	1,4-55	0,007
Cariotipo patológico	29,18 $\pm$ 10,8	33,8	17,5	38,50	16-39	

DT: desviación típica; Q1: cuartil primero; Q3: cuartil tercero.

Igualmente, comparamos a los pacientes del grupo con cariotipo patológico con el grupo idiopático. En la confrontación, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al valor medio de FSH, mayor en el primer grupo, como muestra la tabla 4.

LH: entre los pacientes con cariotipo patológico, 3 presentaron elevación de la LH (máximo, 13,2 mUI/ml), y en todos se acompañaba de disminución del volumen testicular; la media para esta hormona fue 9,6  $\pm$  3,04 mUI/ml. En la comparación de los grupos sin y con cariotipo patológico, según los valores de LH, se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,016$ ), la cual muestra valores más elevados de LH en este último grupo, tal y como muestra la tabla 5.

Además de la comparación realizada entre pacientes con y sin cariotipo patológico, en relación con los valores de LH, realizamos otra entre aquellos y el grupo idiopático, nuevamente, con diferencias estadísticamente significativas, en que la media fue mayor en el primer grupo, como muestra la tabla 6.

Testosterona: ningún paciente del estudio presentó concentraciones disminuidas de testosterona, independientemente del volumen testicular y de los valores de LH.

## Discusión

La esterilidad afecta aproximadamente a un 15% de los parejas, de las que, en un 40% las causas estarían en los varo-

**Tabla 5** Para la comparación de los grupos sin y con cariotipo patológico, se aplicó el test de Mann-Whitney-Wilcoxon para el estudio de los valores de LH, con resultado estadísticamente significativo

Cariotipo patológico	Media $\pm$ DT	Mediana	Q1	Q3	Intervalo	p
No	6,12 $\pm$ 2,45	6,1	4,18	7,5	1,4-14,3	0,016
Sí	9,6 $\pm$ 3,04	9,6	6,6	12,6	6,3-13,2	

DT: desviación típica; Q1: cuartil primero; Q3: cuartil tercero.

**Tabla 6** Para la comparación de los grupos con cariotipo patológico e idiopático, se aplicó el test de Mann-Whitney-Wilcoxon para el estudio de los valores de LH, con resultado estadísticamente significativo

Grupos	Media $\pm$ DT	Mediana	Q1	Q3	Intervalo	p
Idiopático	6,2 $\pm$ 2,36	6,3	4,2	7,5	1,8-14,3	0,028
Cariotipo patológico	9,6 $\pm$ 3,04	9,6	6,6	12,6	6,3-13,2	

DT: desviación típica; Q1: cuartil primero; Q3: cuartil tercero.

nes, en un 40%, en las mujeres y en el 20% restantes, serían mixtas. La esterilidad masculina se presenta en un 10% de los casos con parámetros espermáticos normales; los defectos metabólicos y de membrana de los espermatozoides son las causas más probables de incapacidad para fertilizar. El retraso de la edad para ser padres, el estrés, los fármacos, alcohol, tabaco, etc., son factores que producen disminución del recuento de los espermatozoides y de su movilidad<sup>5</sup>. Los factores genéticos son aproximadamente el 10% de las causas de infertilidad masculina<sup>6,7</sup>.

La asociación entre esterilidad masculina y anomalías cromosómicas se hace evidente tras la comparación de sus incidencias en la población control (0,6%) frente a la de varones infértiles (12,6%), ya que el análisis cromosómico puede explicar la infertilidad en más del 10% de los varones azoospermicos<sup>1,2</sup>. La incidencia en las anomalías de cromosomas sexuales es 15 veces mayor que en la población control. Alteraciones cromosómicas muy frecuentes asociadas a la infertilidad masculina son anomalías numéricas de los cromosomas sexuales y traslocaciones<sup>8</sup>, y entre ellas, el síndrome de Klinefelter (47XXY) es el cariotipo patológico más frecuentemente asociado a la esterilidad masculina<sup>5</sup>, cuya incidencia es de 1/600 nacidos vivos, tal y como sucede en nuestro estudio, donde es la alteración cromosómica más frecuente. La segunda causa son las traslocaciones robertsonianas entre los cromosomas 13 y 14<sup>2</sup>.

En el estudio realizado por Dada et al<sup>9</sup>, en una muestra de 125 varones infértiles, 29 tenían anomalías cromosómicas numéricas (23,2%); la más frecuente era el síndrome de Klinefelter (11 pacientes, un 8,8% de los pacientes con anomalías cromosómicas), seguido del Klinefelter mosaico (9 pacientes, 7,2%). Nuestros resultados contrastan con los de estos autores<sup>9</sup> (cuyo tamaño muestral es similar al presentado por nosotros), ya que hallamos un porcentaje de pacientes con síndrome de Klinefelter claramente inferior, aunque sí coincidimos en que esta es la cromosomopatía más frecuente, seguida por la presentación en mosaico. La menor edad de nuestros pacientes con esta enfermedad

fue 25 años, similar a la del estudio de Mitra et al<sup>10</sup>, mientras que, a diferencia con este trabajo, donde la mayor edad fue 32 años, en el nuestro fue de 44 años. Los valores de FSH que hallamos fueron muy elevados (39 mUI/ml), al igual que han aportado dichos autores<sup>10</sup>, y a diferencia de ellos, un paciente con cariotipo mosaico 46XY/47XXY presentó oligozoospermia muy severa (menos de un millón de espermatozoides/ml), mientras que todos los pacientes del referido estudio (tanto síndrome de Klinefelter puro como mosaicos) presentaron azoospermia.

La media de edad  $\pm$  desviación estándar de los pacientes con cariotipo patológico fue 35  $\pm$  8,46 años, siendo la edad menor 25 años y la mayor 44 años. La mayor media de edad respecto a los que presentaban antecedente de criptorquidia en el momento de la consulta (30,9  $\pm$  3,6 años), o diagnóstico de varicocele (33,61  $\pm$  4,27 años), se debe a que estos individuos no presentaron alteraciones del fenotipo ni sintomatología alguna, por lo que no fue posible sospechar alteraciones de tipo genético.

El volumen testicular medio izquierdo y derecho en este grupo de pacientes fue 10,4  $\pm$  0,89 ml y 11,6  $\pm$  0,89 ml. En la comparación de los grupos sin cariotipo patológico y con él, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, tanto en el tamaño testicular izquierdo como en el derecho; los individuos con cariotipo patológico presentaron esta disminución por su enfermedad genética.

Asimismo, la comparación entre los pacientes con cariotipo patológico e idiopático, en cuanto a estas mismas variables, mostró que la media de edad fue mayor en los pacientes con cariotipo patológico, respecto al grupo idiopático (35  $\pm$  8,46 años para los primeros y 33,48  $\pm$  4,34 años para los segundos). De igual forma, la comparación del volumen testicular izquierdo y el derecho fue estadísticamente significativa; presentaron menor tamaño medio los pacientes con este diagnóstico que los idiopáticos, dada la naturaleza de la enfermedad presentada.

En el estudio de Rao et al<sup>11</sup>, en una muestra de 251 varones infértiles, se encontró una incidencia de un 11,5% de

cromosomopatías, y en la subpoblación de infértiles con varicocele (57 pacientes) la tasa fue del 19,3%, y la cromosomopatía más frecuente fue el síndrome de Klinefelter. En nuestro trabajo, uno de los pacientes con cariotipo patológico (síndrome de Klinefelter mosaico) presentó, además, varicocele, lo que representa un 3,57% en el subgrupo de pacientes con este diagnóstico (28 pacientes), porcentaje claramente menor en comparación con el de Rao et al<sup>11</sup>. Esto confirma la necesidad de descartar enfermedades genéticas (alteraciones del cariotipo y microdeleciones del cromosoma Y) en pacientes con oligozoospermia severa y azoospermia secretora, porque a pesar de haber un diagnóstico que pueda justificar la infertilidad, este puede presentarse con una causa genética, la cual puede influir en el pronóstico reproductivo. También Vutyavanich et al<sup>12</sup> obtienen, en su estudio de 130 infértiles, una frecuencia de cromosomopatías del 4,6%, un porcentaje muy similar al nuestro, con presencia de traslocaciones en 2 pacientes, que afectaban a los cromosomas 7 y 14 en un individuo (46 XY, t [7;14]), y a los cromosomas 7 y 16 en otro (46XY, t [7;16]), aunque la cromosomopatía más frecuente fue el síndrome de Klinefelter, que lo presentaron 4 de ellos. Igualmente, Cruger et al<sup>1</sup> encontraron una frecuencia de cromosomopatías del 11,7% en varones azoospermicos, que afectaban en todos los casos a los cromosomas sexuales; sólo un paciente oligozoospermico presentó alteración en el cariotipo, que fue un síndrome de Klinefelter, y con sus espermatozoides se consiguió recurrir con éxito a ICSI, naciendo 2 hijos, un varón y una mujer sin alteraciones cromosómicas. Sin embargo, 4 varones azoospermicos tuvieron traslocaciones balanceadas, por lo que es muy importante ofrecer consejo genético, diagnóstico genético preimplantacional e incluso diagnóstico prenatal en estos casos, por el alto riesgo de que la descendencia presente traslocaciones no balanceadas. También Van Assche et al<sup>13</sup> encontraron un alto porcentaje de traslocaciones entre varones con oligozoospermia.

En nuestro estudio, un paciente presentó una traslocación (t1:10) (p4.3; q26.1), la cual representa una causa infrecuente de anomalías de la espermatogénesis<sup>14,15</sup>, pues aunque el individuo no perdería ADN, después de la meiosis algunos gametos haploides estarían descompensados.

Además de estas alteraciones, otro individuo de la muestra presentó cariotipo mosaico 45X0/46XY. Estos pacientes presentan un amplio espectro clínico, que varía entre mujer con síndrome de Turner, varón con disgenesia gonadal mixta, pseudohermafroditismo masculino e incluso varón normal<sup>16</sup>. No existe correlación entre el fenotipo clínico y el porcentaje de la línea celular 45X0, y la mayoría se desarrolla sexualmente como varones normales e incluso en alguno se ha comprobado su fertilidad. Se ha señalado que los puntos de rotura del cromosoma Y ocurren en regiones específicas donde existen bloques de masivas unidades de secuencias repetitivas o amplicones, las cuales son susceptibles de rotura y posterior reunificación con posibilidad de deleciones, que pueden localizarse en la región AZF y/o líneas celulares 45X0. Por ello, es posible encontrar relación directa entre ambos eventos, ya que el mecanismo de formación es similar, pero el primero se detecta en el estudio molecular y el segundo, citogenético<sup>17</sup>.

En el grupo de infértiles de etiología conocida, los valores medios de FSH fueron mayores entre los pacientes con cariotipo patológico (29,18 mUI/ml) que en el resto (antecedente de criptorquidia o varicocele), y se obtuvo diferencia estadísticamente significativa para los valores de esta hormona en la comparación de los pacientes con cariotipo patológico y sin él ( $p = 0,004$ ). Estos elevados valores se relacionan con esta enfermedad genética<sup>17</sup>, al existir una insuficiencia testicular primaria<sup>18</sup>.

La FSH estimula al epitelio germinal, y un valor superior al doble del valor máximo normal traduce la ausencia o la disminución cuantitativa de las células de la espermatogénesis por alteración del eje de retroalimentación hipotálamo-hipofisario-testicular; esta hormona se eleva al descender la secreción de inhibina en las células de Sertoli y, por lo tanto, traduce un mal pronóstico para la fertilidad; en estos casos es innecesaria la biopsia testicular. Del mismo modo, valores normales de FSH no son indicativos de enfermedad obstructiva, ya que esta hormona se correlaciona mejor con los espermatozonios que con las espermátides, y puede haber bloques completos del espermatozito con una FSH normal<sup>19-21</sup>.

En el grupo de infértiles de etiología conocida, los valores medios de LH fueron mayores entre los pacientes con cariotipo patológico (9,6 mUI/ml) que en el resto (antecedente de criptorquidia o varicocele), y se obtuvo diferencia estadísticamente significativa para los valores de esta hormona en la comparación de los pacientes con cariotipo patológico y aquellos sin él ( $p = 0,016$ ), posiblemente en relación con este problema genético<sup>17</sup>, al existir una insuficiencia testicular primaria no solamente exocrina, sino también endocrina, aunque todos los pacientes presentaron valores normales de testosterona, por la estimulación hipergonadotrófica que ejerce la LH<sup>18</sup>.

En nuestro estudio, ningún paciente presentó valores disminuidos de testosterona, independientemente del volumen testicular y de los valores de LH. En la comparación de los 4 grupos sin y con: antecedente de criptorquidia, varicocele, cariotipo patológico e infértiles idiopáticos, en relación con los valores de esta hormona, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Un 3,1% de los pacientes estudiados por azoospermia secretora y oligoastenoazoospermia severa en la consulta de urología del CERHA presentaron cariotipos patológicos, entre ellos, la enfermedad más frecuente fue el síndrome de Klinefelter puro o no mosaico (1,86%).

A pesar de que en este estudio todas las microdeleciones halladas fueron en el grupo de infértiles idiopáticos, sí encontramos un caso de coexistencia de varicocele y síndrome de Klinefelter, por lo que el diagnóstico de alteraciones genéticas que justifiquen la infertilidad del varón no excluye el estudio del cariotipo y las microdeleciones del cromosoma Y cuando estén indicadas en función del recuento espermático, ya que alteraciones no genéticas y genéticas pueden coexistir y, por ello, variar el pronóstico.

## Conclusiones

Como conclusiones, consideramos que los pacientes con cariotipo patológico mostraron diferencia estadísticamente



significativa en el tamaño testicular izquierdo y el derecho en comparación con los demás pacientes y el grupo de infértiles idiopáticos, así como para los valores de FSH y LH en comparación con el resto de los pacientes y el grupo de los idiopáticos, resultados atribuibles a la alteración genética existente. El cariotipo patológico más frecuente en nuestro estudio fue el síndrome de Klinefelter. Finalmente, en pacientes con oligozoospermia severa y azoospermia secretora, a pesar de existir un diagnóstico que pueda justificar la infertilidad, el estudio genético es necesario, ya que ambos pueden coexistir, lo cual puede influir en el pronóstico reproductivo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Cruger DG, Agerholm I, Byriel L, Bruun-Petersen G. Genetic analysis of males from intracytoplasmic sperm injection couples. *Clin Genet*. 2003;64:198-203.
- Aittomäki K, Wennerholm B, Bergh C, Selbing A, Hazekamp J, Nygren G. Safety issues in assisted reproduction technology. *Hum Reprod*. 2004;19:472-6.
- Organización Mundial de la Salud. Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. 4.ª ed. Cambridge: University Press; 1999. p. 6-22.
- Martín A, Luna del Castillo JD, editores. Bioestadística para las Ciencias de la Salud. Madrid: Ediciones Norma-Capitel; 2004. p. 222-96.
- Lledó B, Galán FM, Ten J, Bernabéu R. Microdeleciones en el cromosoma Y e implicaciones en la esterilidad masculina. *Rev Iber Fert*. 2004;4:227-35.
- Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med*. 1997;336:534-9.
- Sadeghi-Nejad H, Farrokhi F. Genetics of azoospermia: current knowledge, clinical implications, and future directions. Part II. Y chromosome microdeletions. *Urol J*. 2007;4:192-206.
- Johnson M. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counselling and screening. *Fertil Steril*. 1998;70:397-411.
- Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Molecular screening for Yq microdeletions in men with idiopathic oligozoospermia and azoospermia. *J Biosci*. 2003;28:163-8.
- Mitra A, Dada R, Kumar R, Gupta NP, Kucheria K, Gupta SK. Y chromosome microdeletions in azoospermic patients with Klinefelter's syndrome. *Asian J Androl*. 2006;8:81-8.
- Rao L, Babu A, Kanakavalli M, Padmalatha V, Singh A, Singh PK, et al. Chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in infertile men with varicocele and idiopathic infertility of South Indian origin. *J Androl*. 2004;25:147-53.
- Vutyavanich T, Piromlertamorn W, Sirirungsi W, Sirisukkasem S. Frequency of Y chromosome microdeletions and chromosomal abnormalities in infertile Thai men with oligozoospermia and azoospermia. *Asian J Androl*. 2007;9:68-75.
- Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye M, Tournaye H. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod*. 1996;11:1-24.
- Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol*. 2006;22:133-41.
- Jarvi K, Chitayat D. [La genética como nunca se la habían presentado: fundamentos de genética]. *Urol Clin N Am*. 2008;35:243-56.
- Papanikolaou A, Goulis D, Giannouli C, Gounioti C, Bontis J, Papadimas J. Intratubular cell neoplasia in a man with ambiguous genitalia, 45X0/46XY mosaic karyotype, and Y chromosome microdeletions. *Endocr Pathol*. 2003;14:177-82.
- Álvarez-Nava F, Puerta H, Soto M, Pineda L, Temponi A. High incidence of Y chromosome microdeletions in gonadal tissues from patients with 45,X/46XY gonadal dysgenesis. *Fertil Steril*. 2008;89:458-60.
- Pardo M. Seminograma. En: Pomerol JM, Arrondo JL, editores. *Práctica andrológica*. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 90-106.
- Arrondo JL, Pomerol LM. Recuerdo anatomofisiológico del testículo y la vía seminal. En: Pomerol JM, Arrondo JL, editores. *Práctica andrológica*. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1994. p. 3-13.
- Simoni M, Gromoll J, Dworniczak B, Rolf C, Abshagen K, Kamischke A, et al. Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ (deleted in azoospermia) gene in azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril*. 1997;67:542-7.
- Pomerol JM. Etiopatogenia y diagnóstico de la esterilidad masculina. En: Vanrell JA, Calaf J, Balasch J, Viscasillas PO, editores. *Fertilidad y esterilidad humana*. Barcelona: Masson; 1999. p. 155-64.