

ESTUDIS CITOGÈNÈTICS EN 190 PARELLES AMB HISTÒRIA D'INFERTILITAT

Núria Clusellas¹ i Esther Gean²

1: Dept. de Genètica. Institut de Bioquímica Clínica de la Diputació de Barcelona. Avgda. Flor de Maig s/n. Cerdanyola (Barcelona)

2: Dept. de Genètica. Hospital de Sant Joan de Deu. Carr. d'Esplugues s/n Barcelona.

Abstract

Cytogenetic studies in 190 couples with a history of infertility

Cytogenetic studies have been performed in 190 couples with antecedent fetal wastage.

In 12 (6,3%) of these couples one of the members was a carrier of a balanced chromosomal rearrangement.

The impact of further extensive familial investigation on genetic counseling and the follow-up of prenatal diagnosis are discussed.

Key words: fetal wastage, structural chromosome rearrangement, translocation, inversion, gonosomal aneuploidies.

Introducció

En 1962 Schmid demostrà que els avortaments de repetició poden ésser deguts a una anomalia cromosòmica equilibrada en un portador sa. Aquesta observació ha estat posteriorment confirmada per molts altres autors.

Dites anomalies equilibrada poden donar lloc a gàmetes desequilibrades en la meiosi amb conseqüències negatives per a la descendència, els efectes esperats i observats són : esterilitat, avortaments i nens malformats amb anomalies cromosòmiques desequilibrades.

Entre altres aspectes vèiem que és important arribar a un millor coneixement en aquests tres punts a) paper que juga l'anomalia cromosòmica en el desenvolupament embrionari i en la supervivència fetal. b) mecanismes meiòtics associats a les anomalies estructurals i c) consell genètic molt més afinat.

L'etiologia dels avortaments espontanis pot tenir diverses causes: anomalies uterines, desequilibris endocrins, infeccions i factors genètics. Segons Boué i Boué (1977) el 15% de tots els embarassos acaben

en un avortament espontani i d'ells quasi un 60% són deguts a una anomalia cromosòmica. Albermand i Creasy (1977) estimen que el 8% de tots els embarassos diagnosticats presenten una anomalia cromosòmica, dels quals resulta el 50% en avortaments, el 11,4% en fetus morts macerats, el 4,6% en fetus morts recents, el 5,6 en mortinats i el 0,56% en nansons.

La majoria de les anomalies cromosòmiques són esporàdiques, però en algun cas pot ésser transmesa per un dels progenitors, és per això que presentem els estudis citogenètics de 190 parelles amb història d'avortaments de repetició.

Material i Mètodes

Hem estudiat 190 parelles amb problemes de fertilitat (74 en l'Hospital de Sant Joan de Déu i 116 en l'Institut de Bioquímica Clínica) El criteri de selecció seguit en aquest estudi és el de parelles que han tingut 2 o més avortaments espontanis i/o morts perinatals deixant a part si tenen o no fills normals o malformats.

Resultats

De les 190 parelles amb història d'infertilitat en les que hem realitzat un estudi citogenètic hem detectat 12 casos en que un dels progenitors era portador d'una anomalia cromosòmica que representa un 6,3% (Taula I)

TAULA I

ANOMALIES CROMOSOMIQUES

TRANSLOCACIÓ RECÍPROCA	4	33,4 %
TRANSLOCACIÓ ROBERTSONIANA	5	41,7 %
INVERSIÓ PERICÈNTRICA	1	8,3 %
DOBLE ANOMALIA	1	8,3 %
MOAIC GONOSÒMIC	1	8,3 %
TOTAL	12	

La història reproductiva de cada una de les parelles portadores d'una anomalia està resumida en les Taules II, III i IV i les figures mostren el cariotip parcial de cada una de les anomalies i un esquema

indicant els punts de trencament.

Translocacions recíproques

Hem trobat 4 translocacions recíproques, el 50% en homes i el 50% en dones. La freqüència d'aquesta anomalia en la població general és d'un.0,09%, en la nostra sèrie és de l' 1,05% unes deu vegades més elevada.

TAULA II

SEXE	TOTAL EMBA- RASSOS	FILLS SANS	AVORTA- MENTS	FILLS AMB ANOMALIES	FETUS MORTS	CARIOTIP
H	5	0	5	0	0	46,XY
D						46,XX,t(7;17)
H	5	1	2	2	0	46,XY
D						46,XX,t(14;16)
H	3	0	3	0	0	46,XY,t(20;22)
D						46,XX
H	2	0	1	0	1	46,XY,t(1;5)
D						46,XX

Dues de les translocacions d'aquesta sèrie impliquen els cromosomes 7 i 22, que segons la revisió bibliogràfica, junt amb el cromosoma 6 són els més freqüentment implicats.

En trobar-nos amb una translocació recíproca és important avaluar el risc d'un nadó cromosòmicament desequilibrat, aquest risc és de l'ordre del 20 - 30% de recurrència quan ha estat diagnosticada en un fill afecte.

Si la translocació ha estat diagnosticada per la història familiar d'avortaments o qualsevol altre causa, és important determinar amb precisió els punts de trencament per a valorar el potencial de desequilibri existent. En aquests casos el risc de tenir un fill malformat serà més alt quan més petit sigui el fragment desequilibrat, tenint en compte també la regió cromosòmica implicada.

Translocacions Robertsonianes

Hem trobat 5 translocacions robertsonianes, totes elles maternes i totes elles 13;14. Això està d'acord amb altres treballs (Campana i col, 1986).

La freqüència d'aparició dels cromosomes en les translocacions D;D en parelles d'avortaments de repetició són d'un 75% per al cromosoma 14, un 67,5% per al 13 i només un 12,5% per al 15 i la combinació preferent és la 13;14 que es troba en un 57,5%.

T A U L A III

Tr. ROBERTSONIANES

SEXE	TOTAL EMBA- RASSOS	FILLS SANS	AVORTA- MENTS	FILLS AMB ANOMALIES	FETUS MORTS	CARIOTIP
H						46,XY
D	5	0	4	0	1	45,XX,t(13;14)
H						46,XY
D	3	0	3	0	0	45,XX,t(13;14)
H						46,XY
D	2	0	1	0	1	45,XX,t(13;14)
H						46,XY
D	2	0	2	0	0	45,XX,t(13;14)
H						46,XY
D	4	1	3	0	0	45,XX,t(13;14)

La freqüència d'aparició de t(D;D) en la població general és d'1,35%, mentre que en aquest treball és d'1,3%, per tant deu vegades més alt en parelles d'avortaments.

De tota manera, aquesta translocació sembla ser l'única que no augmenta massa el risc d'avortaments espontanis, comparat amb la població general i el risc de tenir un fill malformat és pràcticament nul. En qualsevol cas està indicat de realitzar un diagnòstic prenatal.

Altres anomalies

La freqüència d'inversions pericèntriques en la població general és del 0,01%. En la nostra sèrie hem trobat un cas d'inversió del cromosoma 5 que representa una freqüència del 0,26%, aproximadament unes 20 vegades més. Aquestes dades són comparables a altres estudis (Bou-rrouillou i col. 1986).

Les inversions pericèntriques de regions eucromàtiques presenten

un risc per a la descendència que depèn del tamany del segment invertit respecte al tamany total del cromosoma implicat; altres factors a tenir en compte són el sexe del portador, ja que en els homes hi ha un major risc d'esterilitat que en les dones, i si la inversió ha estat diagnosticada a partir d'un nen afecte, el risc de recurrència és superior.

TAULA IV

ALTRES ANOMALIES

SEXE	TOTAL EMBA- RASSOS	FILLS SANS	AVORTA- MENTS	FILLS AMB ANOMALIES	FETUS MORTS	CARIOTIP
H						46,XY
D	2	0	0	0	2	46,XX,INV (5)
H						45,XY,INS(13;2)T(13;14)
D	6	0	6	0	2	46,XX
H						46,XY
D	3	0	3	0	2	46,XX/47,XXX

En la nostra sèrie hem trobat una dona que presenta un mosaic 46,XX/47/XXX. En la revisió d'altres treballs sembla que la freqüència d'aparició d'aneuploidies gonosòmiques és pràcticament la mateixa en la població general que en les parelles d'avortaments, per tant aquesta anomalia no juga un paper important en l'etiologia dels avortaments espontanis.

Discussió

Els pares portadors d'una anomalia cromosòmica equilibrada presenten un risc important a tenir una història d'avortaments de repetició. Aproximadament en el 6% d'aquestes parelles es diagnostica una anomalia.

La revisió bibliogràfica dels estudis citogenètics en parelles amb problemes de reproducció mostren xifres similars quan tenim en compte el criteri de selecció de les parelles, com a mínim 2 avortaments espontànies i el nombre de parelles estudiades no és inferior a 200 (Taula V).

T A U L A V

FREQUÈNCIA D'ANOMALIES CROMOSÒMIQUES EN PARELLES AMB PROBLEMES DE REPRODUCCIÓ

AUTORS	HISTÒRIA OBSTÈTRICA	Nº DE PA- RELLES	% DE PORTADOR
MICHELIS I COL. (1981)	2 AVORTAMENTS	200	8.2
SANT-CASSIA I COOKE (1981)	MIXTA	182	9.3
TSENGHI I COL. (1981)	MIXTA	300	5.3
STOLL I COL. (1980)	2 AVORTAMENTS	217	2.8
OSZTONICS I COL. (1982)	MIXTA	418	4.7
FRYNS I COL. (1984)	2 AVORTAMENTS	1068	5.5
CAMPANA I COL. (1986)	MIXTA	396	5.5
BOURROUILLOU I COL. (1986)	MIXTA	1476	5.3
TREBALL PRESENT	MIXTA	190	6.3

El mecanisme pel qual una translocació equilibrada té un efecte negatiu en la reproducció es centra en la producció de gàmetes desequilibrades a partir de la segregació meiótica. Això ha estat confirmat en estudis meiótics en homes portadors.

En el cas de les inversions, durant la meiosi, els cromosomes poden presentar un o més "crossing-over" i pot donar lloc a gàmetes amb duplicacions i deficiències.

Totes aquestes anomalies impliquen un augment important del risc d'avortaments espontanis en aquestes parelles comparant-les amb la població general, risc calculat en un 15 - 20%.

Es important assenyalar l'excés de dones portadores, en el nostre estudi el 83%, altres autors confirmen els mateixos resultats (Boué i Gallano, 1984; Petroski i Borgoanker 1984; Campana i col. 1986).

Aquest excés de dones portadores s'explica, puix en l'home la presència d'una anomalia cromosòmica equilibrada molt freqüentment és la causa d'esterilitat primària o també la selecció prezigòtica masculina és més efectiva per a les gàmetes desequilibrades que la femenina. Els resultats obtinguts a partir del diagnòstica prenatal de parelles portadores mostra un augment de nadons malformats si la mare és la portadora, excepte per a les translocacions recíproques. També cal resaltar que el percentatge de productes desequilibrats és molt inferior respecte dels normals i portadors equilibrats (Taula VI).

TAULA VI

RESULTATS DE LES SEGREGACIONS EN PARELLES PORTADORES D'ANOMALIES ESTRUCTURALS A PARTIR DEL DIAGNÒSTIC PRENATAL.

ANOMALIA	PORTADOR	N° DE DIAGNÒSTICS	CARIOTIP FETAL		
			NORMAL	EQUILIBRAT	DESEQUILIBRAT
13:14	MAT.	157	69	88	- -
	PAT.	73	27	46	- -
14:21	MAT.	137	48	68	21 (15,3%)
	PAT.	51	20	31	- -
TR.RECIPRO- CA	MAT.	378	168	166	44 (11,6%)
	PAT.	231	97	107	27 (11,7%)
INVERSIÓ	MAT.	67	32	30	5 (7,5%)
	PAT.	51	14	35	2 (4%)

BOUÉ I GALLANO (1984)

Pensem que en parelles amb 2 o més avortaments espontanis i sempre que s'hagin descartat altres tipus de causes, és important realitzar un estudi citogenètic als pares.

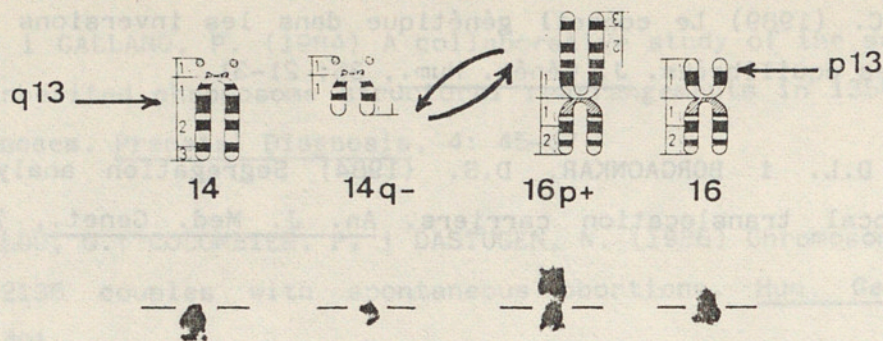
En quant al consell genètic que es pot oferir a les parelles d'avortaments de repetició cal remarcar alguns aspectes : no detectar una anomalia cromosòmica no vol dir que la propera gestació arribarà a terme. En el cas de detectar una anomalia cromosòmica és molt important informar a la parella dels mètodes de diagnòstic prenatal per a les futures gestacions.

Bibliografia

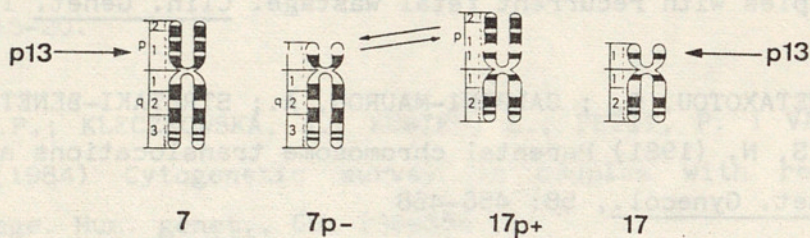
- ALBERMAND, E.D. i CREASY, M.R. (1977) Frequency of chromosomal abnormalities in miscarriages and perinatal death. J.Med. Genet., 14, 313-315.
- BOUÉ, J. I BOUÉ, A. (1977) Le rôle des anomalies chromosomiques dans les échecs de la reproduction. J.Gyn. Obst. Biol. Reprod., 6: 15-21.

- BOUE, J. i GALLANO, P. (1984) A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses. Prenatal Diagnosis, 4: 45-67
- BOURROILLOU, G.; COLOMBIES, P. i DASTUGEN, N. (1986) Chromosome studies in 2136 couples with spontaneous abortions. Hum. Genet., 74: 399-401.
- CAMPANA, M.; SERRA, A. i NERI, G. (1986) Role of chromosome aberrations in recurrent abortion: A study of 269 balanced translocations. Am. J. Med. Genet., 24: 341-356.
- FORMIGA, L. de F.; LE MAREC, B.; SERVILLE, F. i GILGENKRANTZ, S. (1989) Translocation robertsoniennes et conseil génétique. J.Henet.Hum., 36, 15-20.
- FRYNS, J.P.; KLECZKOWSKA, A.; KUBIEN, E.; PETIT, P. i VAN DER BERGUE, H. (1984) Cytogenetic survey in couples with recurrent fetal wastage. Hum. genet., 65: 336-354.
- HOOK, E.B. i HAMERTON, J.L. (1977) The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies. In: HOOK, E.B., PORTER, I.H. (EDS) Populations cytogenetics: studies in humans. Academic Press. London, pp 63-79.
- JALBERT, P. (1989) Le conseil génétique dans les translocations reciproques. J.Genet.Hum., 36: 3-14.
- MICHELS; V.V.; VENNE, V.L.; RICCARDI, V.M. i MEDRANO, C. (1981) Chromosome abnormalities in couples presenting with multiple spontaneous abortions. Am. J. Hum. Genet., 33: 111A.
- OSZTOVICS, M.K.; TOTH, S.P., WESSELY, J.A. (1982) Cytogenetic investigations in 418 couples with recurrent fetal wastage. Ann. Génét., 25: 232-236.

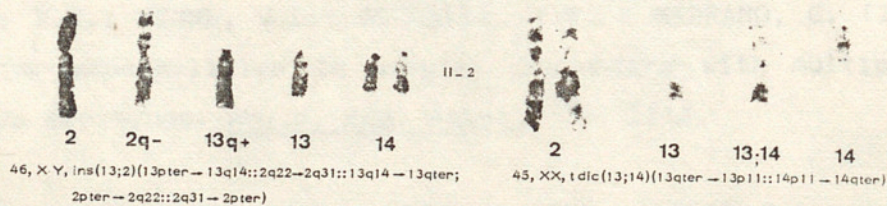
- PANGALOS, C. (1989) Le conseil génétique dans les inversions chromosomiques équilibrées. J. Génét. Hum., 36: 21-31.
- PETROSKI, D.L. i BORGAONKAR, D.S. (1984) Segregation analysis in reciprocal translocation carriers. An. J. Med. Genet., 19: 137-159.
- SANT-CASSIA, L.J. i COOKE, P. (1981) Chromosomal analysis of couples with repeated spontaneous abortions. Br. J. Obst. Gyn. 88: 52-58.
- SCHMID, W. (1962) A familial chromosome abnormality associated with repeated abortions. Cytogenetics, 1: 199.
- STOLL, C. FIORI, G. RUMPLER i WARTER, S. (1980) Cytogenetic findings in 217 couples with recurrent fetal wastage. Clin. Genet. 17.
- TSENGHI, C.; METAXOTOU, C. ; CALPINI-MAUROU, A.; STRATAKI-BENETON, M. i MATSANIOTIS, N. (1981) Parental chromosome translocations and fetal loss. Obstet. Gynecol., 58: 456-458



46, XX, t(14;16)(14pter → 14q13::16p13 → 16pter; 14qter → 14q13::16p13 → 16qter)

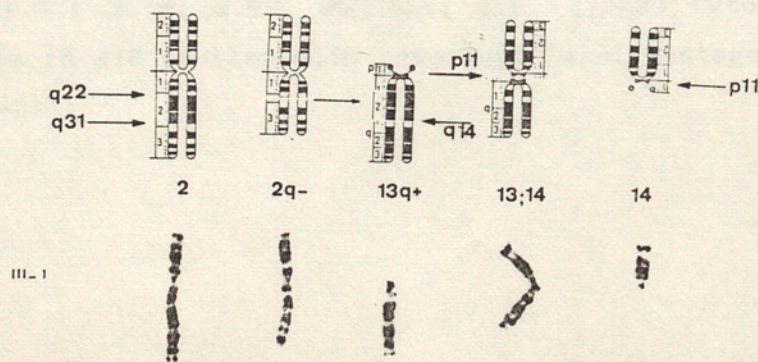


46, XX, t(7;17)(17pter → 17p13::7p13 → 7qter; 7pter → 7p13::17p13 → 17qter)

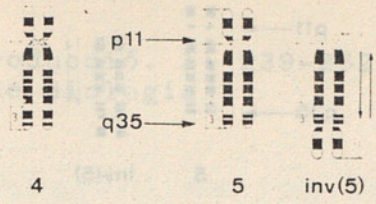


46, X Y, ins(13;2)(13pter → 13q14::2q22 → 2q31::13q14 → 13qter; 2pter → 2q22::2q31 → 2pter)

45, XX, t dic(13;14)(13qter → 13p11::14p11 → 14qter)



45, XY, ins(13;2)(13pter → 13q14::2q22 → 2q31::13q14 → 13qter; 2pter → 2q22::2q31 → 2pter), t dic(13;14)(13qter → 13p11::14p11 → 14qter)

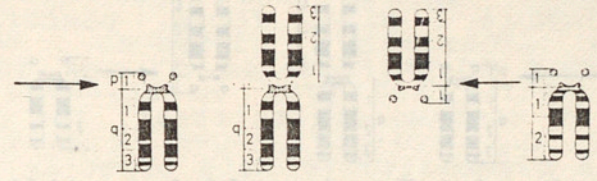


46, XX, inv(5)(pter → p11::q35 → p11::q35 → qter)



Miquel Marco i Maria Barceló
LABORATORI J. SABATER-TOBELLÀ,
Institut Dexsua
Barcelona

ABSTRACT:

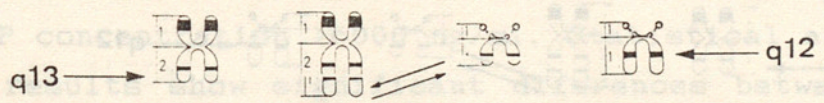


Spermatozoa Motility and Adenosine Triphosphate.

The purpose of this study is to analyze the different parameters in relation to the spermatic motility, of a sample of males treated for infertility. This was done by means of a built-in automatic image analyzer (HAMILTON THORN MOTILITY ANALYZER). A total of 109 ejaculates, corresponding to the same amount of males, are analyzed. The sample was divided into two subpopulations varying in accordance the Adenosine triphosphate (ATP) concentrations, as follows: A) ejaculates with ATP concentrations >6000 ng/ml. B) ejaculates with ATP concentrations <6000 ng/ml. We have taken into consideration the fact that 30% of fertile males and 10% of non fertile males of a similar population had a ATP concentration >6000 ng/ml.

45, XX, t(13;14)(13qter → cen → 14qter)

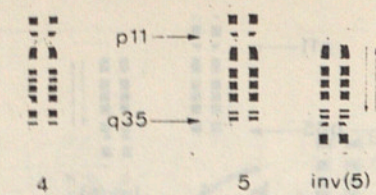
Analysis of the two subpopulations shows significant differences between the two subpopulations.



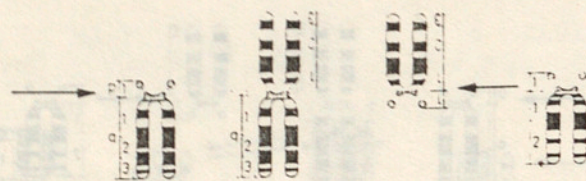
KEY WORDS: Sperm 20 20q+ 22q- 22



46, XY, t(20;22)(20pter → 20q13::22q12 → 22qter; 22pter → 22q13::20q13 → 20qter)



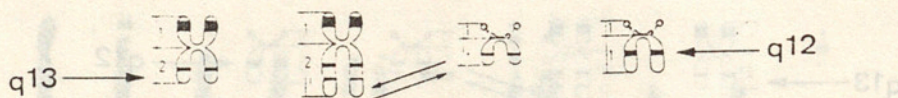
45,XX,-(5)=-p11;q35→p11;q35→(inv)



13 13,14 14 15



47,XX,(13,14)(1-qter→14q11)



20 20q+ 22q- 22



46,XY,t(20;22)(20pter→20q13::22q12→22qter;22pter→22q11::20q1-→20q13)