



Título: Acercamiento al diagnóstico clínico de algunas enfermedades genéticas con trastornos de la fertilidad

Dra. Dayana Delgado López. Especialista de primer grado en Medicina Familiar y Genética Clínica. Profesor Asistente. Hospital Provincial "Dr. Antonio Luaces Iraola". Cuba.

<https://orcid.org/0009-0008-6210-9366>

Email: delgadolopezdayana@gmail.com

MsC. Dra. Marvely Isaac Rodríguez. Especialista de primer grado en Medicina Familiar. Profesor Asistente. Dirección General de Salud. Ciego de Ávila. Cuba.

<https://orcid.org/0000-0002-4482-9916>

Email: isaacmarvely@gmail.com

Resumen

Se realizó una revisión de las causas genéticas que provocan infertilidad tanto femenina como masculina con el propósito de implementar acciones de intervención médica desde la atención primaria de salud hasta el tercer nivel de atención en las Consultas de Reproducción Asistida de la Provincia Ciego de Avila.

Las causas más comunes en hombres son: síndrome Klinefelter, microdeleciones del cromosoma Y y mutaciones en el gen de la fibrosis quística; en el caso de la mujer las entidades más comunes son: síndrome Turner y las trombofilias hereditarias.

Palabras clave: Causas genéticas, infertilidad femenina, infertilidad masculina.



Introducción

En la actualidad, Cuba atraviesa por una avanzada transición demográfica que se caracteriza por una baja tasa de fecundidad y el aumento de la supervivencia, lo que conlleva al envejecimiento poblacional significativo con el impacto desfavorable en la población.

La infertilidad constituye uno de los conceptos más controvertidos en la medicina de la reproducción, es un problema que afecta a hombres y mujeres en todo el mundo.

Aun cuando las estimaciones de su incidencia no son muy precisas y varían según la región geográfica, aproximadamente el 10-15% de las parejas experimentan algún trastorno de la fertilidad durante su vida fértil.

La infertilidad de causa genética se produce por alguna alteración en la secuencia de ADN del hombre o la mujer que están intentando tener un hijo. Diferentes estudios demuestran que las alteraciones cromosómicas son más frecuentes en la pareja infértil que en la población general.

Los trastornos reproductivos, las anomalías de la diferenciación sexual y del desarrollo, así como los síndromes genéticos entre otras causas, afectan a un gran número de personas y parejas, lo que provoca sufrimiento personal y disfunción de la dinámica familiar.

Las alteraciones estructurales y numéricas de los cromosomas sexuales, constituyen la causa principal de infertilidad masculina.

Como parte del proceso natural de evolución, cuando estas alteraciones cromosómicas coexisten en las células germinales, pueden transmitirse a los gametos y a la descendencia y llevar al desarrollo de gametos con alteraciones cromosómicas no balanceadas, definidas estas como toda aberración cromosómica que afecte al genoma por exceso o por defecto del complemento cromosómico característico del genoma humano.

En la actualidad, a pesar de contar con herramientas diagnósticas moleculares, el cariotipo en sangre periférica es la primera línea de estudio para detectar problemas cromosómicos en la pareja y en personas infértiles.

Por esta razón se realizó la presente revisión bibliográfica que propone describir las características clínicas de las enfermedades genéticas que cursan con infertilidad femenina y masculina, para el asesoramiento genético de personas/parejas que se atienden en consultas de reproducción asistida, que nos permita implementar acciones de intervención médica desde la atención primaria de salud.



Desarrollo

Existen múltiples causas para explicar el origen de la infertilidad y en la literatura se encuentran varias clasificaciones dependiendo del enfoque de las mismas.

Al igual que otras enfermedades multifactoriales, en su aparición intervienen tanto factores medioambientales como anomalías y/o variantes genéticas y/o epigenéticas, hecho que dificulta considerablemente la determinación de su etiología.

En las parejas que no pueden tener hijos, una de las principales causas genéticas de la infertilidad son las alteraciones cromosómicas, ya sean numéricas o estructurales. Además de estas alteraciones cromosómicas, a veces se detectan cambios genéticos a nivel del ADN (mutaciones en determinados genes). En todos los casos pueden ser necesarias pruebas genéticas específicas para identificar la causa.

Clasificación del riesgo genético en personas/parejas atendidas en consulta de reproducción asistida:

1. Riesgo genético bajo.
2. Riesgo genético incrementado.

Las personas/parejas clasificadas de riesgo genético incrementado tributan a evaluación por el Genetista Clínico en el segundo nivel de atención, así como a la realización de estudios genéticos con fin de identificar las causas del trastorno de la fertilidad. De no definirse el diagnóstico, se remiten al tercer nivel de atención.

Riesgo genético incrementado:

1. Personas en la que se encuentren elementos al examen físico que indiquen la sospecha de una afectación cromosómica o monogénica.
2. Historia familiar de primer o segundo grado con antecedentes de afecciones hereditarias conocidas o alta sospecha de la misma.
3. Uno o ambos miembros de la pareja portador conocido de una aberración cromosómica estructural o de una afección hereditaria conocida.
4. Pérdidas fetales a repetición (abortos espontáneos, dos o más).
5. Muertes fetales de causa inexplicable.
6. Factor masculino severo (azoospermia u oligospermia severa).



7. Mujeres con disfunción ovárica primaria.

Enfermedades genéticas con trastornos de la fertilidad más frecuentes en el hombre:

Síndrome Klinefelter

Anomalía cromosómica de número caracterizada por la presencia de un cromosoma X extra en el hombre. Es la anomalía de los cromosomas sexuales más frecuente en dicha población. La prevalencia se estima de 1:500 a 1:1000 nacidos vivos de sexo masculino.

Síndrome subdiagnosticado. La edad media del diagnóstico es a los 33 años. La variante citogenética clásica es 47,XXY, pero existen mosaicismos cromosómicos 47,XXY/46,XY y otros con múltiples X con variabilidad fenotípica. Tanto el Síndrome Klinefelter como sus variantes, constituyen un trastorno del desarrollo sexual el cual es más severo a mayor número de cromosomas X extra. Las características clínicas comunes pueden incluir alta talla, tono muscular reducido, testículos pequeños, atróficos, con baja producción de testosterona (hipogonadismo), pene pequeño, retraso en el desarrollo puberal, falta de características sexuales masculinas secundarias como disminución del vello facial y corporal y ginecomastia. Las características cognitivas y conductuales comunes pueden incluir retraso en el desarrollo del lenguaje, TDAH y problemas de funcionamiento emocional y social. Comorbilidades variables son la tendencia a la obesidad, enfermedades pulmonares (bronquitis, bronquiectasia, enfisema), cáncer de mama, várices venosas con tendencia a la ulceración, enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, tiroiditis o la diabetes mellitus.

Microdeleciones del cromosoma Y

Forma de trastornos de la fertilidad masculina de origen cromosómico por microdeleciones del cromosoma Y (anomalía cromosómica estructural, no balanceada, con pérdida de material genético), caracterizada por azoospermia y oligospermia no obstructiva de intensidad variable, generalmente severa, en hombres fenotípicamente normales.

La prevalencia es de 1:9500 nacidos vivos de sexo masculino.

El diagnóstico suele realizarse en la edad adulta en el contexto de trastornos de la fertilidad en la pareja.

Del 5-10% de los casos de azoospermia u oligospermia severa de tipo secretor se asocian a microdeleciones del brazo largo (q) del cromosoma Y que involucran al locus AZF (factor de azoospermia), en el que se distinguen varias subregiones.



Las deleciones completas de AZFa, AZFb y AZFb+c siempre se asocian a azoospermia y no se encuentran espermatozoides por biopsia testicular; mientras que las AZFc son las más frecuentes, se asocian a azoospermia u oligospermia y es posible encontrar espermatozoides por biopsia testicular e incluso en el eyaculado, por lo que tienen un mejor pronóstico.

Síndrome De la Chapelle

Forma poco frecuente de desarrollo sexual diferente asociada con un cariotipo 46,XXy caracterizada por genitales externos masculinos de apariencia normal o atípica, con una deficiencia de testosterona asociada.

En la mayoría de los pacientes (80-90%) se produce por la translocación de un pequeño fragmento de cromosoma Y que incluye al gen SRY, a un cromosoma X u otro cromosoma (casos SRY positivos).

En otros (10-20%) se han descrito variaciones en el número de copias que afecta a genes reguladores (SOX 3, SOX 9), así como una variante recurrente común de NR5A1 (casos SRY negativos).

La prevalencia es de 1:90 000 nacidos vivos de sexo masculino.

El fenotipo clínico es variable e incluye características clínicas tales como genitales masculinos externos normales o atípicos, testículos no descendidos con ausencia de los conductos de Müller y trastornos de la fertilidad (depende de la presencia del gen SRY).

Generalmente los casos SRY positivos son varones normales que después de la pubertad presentan talla baja, vello púbico y tamaño del pene normal, testículos pequeños, ginecomastia y azoospermia.

En los casos SRY negativos se observa desde el nacimiento la presencia de hipospadia penoescrotal y criptorquidia.

A largo plazo las complicaciones son baja libido, disfunción sexual eréctil, disminución de los caracteres sexuales secundarios, osteopenia y depresión.

Fibrosis quística o mucoviscidosis

Enfermedad pulmonar poco frecuente, caracterizada por sudoración salada y secreciones mucosas espesas que resultan en infecciones pulmonares recurrentes, diarrea y baja talla.

La prevalencia media en la población general es de 1:9000 nacidos vivos. La mutación F508del del gen CFTR es responsable de la mayoría de los casos en el mundo.

Su tendencia es a la evolución crónica y progresiva, aunque el espectro de manifestaciones clínicas es amplio y varía desde síntomas leves hasta más graves que pueden conducir al



fallecimiento del paciente en edades tempranas. Debuta al nacimiento con infecciones pulmonares, aumento de las secreciones respiratorias, diarrea voluminosa y fallo de medro. Dentro de las complicaciones se describen la bronquiectasia, la insuficiencia pancreática y la diabetes mellitus (50%).

En el hombre es causa de azoospermia obstructiva por agenesia congénita bilateral de los conductos deferentes (ORPHA 48) relacionada con la mutación F508del (puede ser la única manifestación clínica de la enfermedad).

Enfermedades genéticas con trastornos de la fertilidad más frecuentes en la mujer:

Síndrome Turner

Anomalía cromosómica caracterizada por la pérdida total (número) o parcial (estructura) de un cromosoma X en la mujer. Otras variantes citogenéticas incluyen el mosaicismo cromosómico (45,X/46,XX) con manifestaciones leves de la enfermedad.

La prevalencia es de 5:10000 nacidos vivos de sexo femenino. Constituye una causa frecuente de abortos espontáneos.

Se manifiesta clínicamente con linfedema congénito al nacimiento, talla baja, facie triangular, línea de cabello posterior baja, cuello corto y ancho, pterigion colli, tórax ancho con pezones espaciados, hipoplasia ungueal, múltiples lunares pigmentados, anomalías esqueléticas, anomalías cardiovasculares congénitas (válvulas aórticas bicúspides, coartación aórtica) y adquiridas (hipertensión arterial), insuficiencia ovárica primaria antes de los 40 años (95%). Otras incluyen defectos renales congénitos (riñón en herradura, pelvis renal doble), esteatosis u otras enfermedades hepáticas, problemas oftalmológicos, hipotiroidismo y trastornos autoinmunes.

La discapacidad intelectual rara vez se describe, pero pueden presentar afectación de las habilidades sociales y dificultades cognitivas sutiles.

Comorbilidades variables son la obesidad, resistencia a la insulina, hipoacusia conductiva y neurosensorial asociada a otitis media repetida en la infancia e hiperlipidemia.

Trombofilias hereditarias

La trombofilia es una enfermedad caracterizada por la tendencia exagerada a desencadenar eventos trombóticos por una alteración en los mecanismos de la coagulación. Pueden ser hereditarias o adquiridas y cuando se agrega a los cambios fisiológicos de hipercoagulabilidad durante el embarazo, se incrementa el riesgo de pérdida gestacional, temprana o tardía y la morbilidad perinatal.



Las trombofilias hereditarias se producen por polimorfismos en cualquier gen que codifique para un factor de la coagulación o para proteínas que intervienen en la inhibición de la coagulación o en el sistema fibrinolítico.

Incluyen a las que disminuyen su función como: deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S y las que aumentan su función: resistencia a la proteína C activada (factor V Leiden, constituye el 50 a 60% de los casos, con herencia autosómica dominante), factor II (mutación G20210A de la protrombina) y la mutación MTHFR del gen C677T e hiperhomocisteinemia.

Un evento tromboembólico en estos pacientes depende de varios factores: genéticos, ambientales, estilo de vida y embarazo.

El diagnóstico de esta enfermedad es seis veces mayor en embarazadas que en la población general y se debe a que durante el embarazo hay un estado de hipercoagulabilidad y protrombótico, con factores coagulantes aumentados (Von Willebrand, factor VIII, factor V y fibrinógeno) y concentraciones disminuidas de anticoagulantes naturales (reducción de la proteína S y resistencia aumentada a la anticoagulación de la proteína C).

Las complicaciones asociadas con las trombofilias incluyen la pérdida gestacional recurrente, muerte fetal temprana o tardía, preeclampsia/eclampsia, restricción del crecimiento fetal y desprendimiento prematuro de placenta.

Trisomía X

Anomalía cromosómica de número caracterizada por la presencia de un cromosoma X extra en mujeres.

Es la anomalía cromosómica más común en dicha población, afecta 1 de cada 1000 nacidos vivos de sexo femenino.

El fenotipo es variable. La mayoría presentan una afectación leve o son asintomáticas.

Los rasgos físicos más comunes incluyen estatura alta, pliegues epicánticos, hipotonía y clinodactilia.

Otros hallazgos asociados son las convulsiones, anomalías genitourinarias y fallo ovárico prematuro.

Las niñas con trisomía X tienen tasas más altas de retraso motor y del lenguaje y mayor riesgo de déficit cognitivo y problemas de aprendizaje.

Los problemas psicológicos, el déficit de atención, los trastornos del estado de ánimo como la ansiedad y la depresión y los trastornos de adaptación, son más comunes en estas pacientes que en la población general.



En aproximadamente un 10% de los casos existe mosaicismo con diversas combinaciones de líneas celulares (46,XX/47,XXX; 47,XXX/48,XXXX y combinaciones que incluyen el síndrome Turner).

Disgenesia ovárica hipergonadotrópica

Forma diferente de desarrollo sexual caracterizado por un defecto ovárico primario, ya sea por fallo del desarrollo de las gónadas o por resistencia a la estimulación con gonadotrofinas, que conduce a la insuficiencia ovárica prematura en individuos fenotípicamente femeninos 46,XX. La prevalencia es desconocida.

Las pacientes presentan características sexuales femeninas típicas-normales al nacimiento. En la adolescencia o edad adulta temprana presentan retraso o ausencia del desarrollo puberal que resulta en amenorrea primaria o en ocasiones secundaria y trastornos de la fertilidad. Los genitales internos y externos están típicamente desarrollados.

Síndrome del cromosoma X frágil

Afecta a ambos sexos. Enfermedad genética que cursa con discapacidad intelectual de leve a grave asociada a trastornos de conducta y rasgos físicos característicos. La prevalencia estimada oscila entre 1:9400 a 1:6000 nacidos vivos.

Es la segunda causa de discapacidad intelectual de origen genético después del síndrome de Down y la primera causa heredable de discapacidad intelectual y de trastorno del espectro autista.

El fenotipo clínico incluye macrocefalia, cara alargada, frente ancha, prognatismo, orejas grandes y despegadas, engrosamiento del puente nasal, iris azul pálido, epicanto, estrabismo, miopía, mala implantación dentaria, prolapso de la válvula mitral, dilatación aórtica, pectus excavatum, cifoscoliosis, hiperextensibilidad de las articulaciones de los dedos de las manos, pies planos, macroorquidia postpuberal en varones, cutis laxo leve, hipotonía y epilepsia.

El fenotipo conductual abarca desde la ansiedad social, timidez, problemas de atención, hiperactividad, trastornos del lenguaje, reacciones compulsivas hasta el trastorno del espectro autista (entre otros).

Las mujeres portadoras de la permutación tienen como implicación clínica la posible expansión del número de tripletes a sus descendientes, transmitiendo la enfermedad. Además de un riesgo incrementado de insuficiencia ovárica prematura (20%) y menopausia antes de los 40 años de edad.



Conclusiones

Alrededor del 15% de las enfermedades genéticas están asociadas con trastornos de la fertilidad y existen signos clínicos similares que pueden tener causas genéticas y no genéticas, de ahí la importancia de que el diagnóstico de los trastornos de la fertilidad sea determinado mediante la combinación de una historia clínica precisa y evaluaciones basadas en la correlación de esta con exámenes de laboratorio y pruebas genéticas específicas, que nos permita desarrollar un asesoramiento genético dirigido a cada persona/pareja de forma individual y contribuir a elevar la calidad de la atención médica especializada a pacientes que se atienden en consulta de reproducción asistida.

Recomendaciones

Profundizar en el conocimiento de las causas genéticas de los trastornos de la fertilidad a nivel de la atención primaria, para contribuir al esclarecimiento del diagnóstico, a la toma certera de decisiones clínicas y al asesoramiento genético de personas/parejas clasificadas de riesgo, ya que podría tener implicaciones para la salud reproductiva y general de los pacientes y sus hijos.

Referencias bibliográficas

1. Anacona, Andrés, Perafan, Lina, Pachajoa Harry. Trisomía X asociada con cardiopatía compleja y malrotación intestinal. Salud(i)Ciencia[Internet]. 2019 Oct [citado 2024 Jul 27]; 23(6): 536-539..
3. Añorve-\argas Alexis, Pérez-López José del Carmen, MandujanoÁlvarez Gabriel Juan, Domínguez-Morales Ever, Contreras-Albavera Elfego Octavio. Disgenesia gonadal completa 46,XY o síndrome de Swyer: reporte de un caso. Ginecol. obstet. Méx. [revista en la Internet]. 2022 [citado 2024 Jul 27]; 90(12): 995-999.
4. Carriel-Mancilla Jorge, Leone Antonio, Borreguero-Martínez Encarnación, Ruiz-Artacho Pedro, Tornero-Romero Fernando, CalvoManuel Elpidio. Síndrome de Klinefelter diagnosticado en un adulto a raíz del estudio de infección respiratoria recurrente



y masa mediastínica. Caso clínico. Rev. méd. Chile [Internet]. 2019 Abr [citado 2024 Jul 27]

5. Castañeda Guillot Carlos, Mullo Chiluisa Jairo Daniel, Medina Medina Doris Raquel, TamayoGarcía Jessica Maritza. Síndrome de Kartagener. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2019 Jun [citado 2024 Jul 27] 35(2)

6. Cruz García Omani, Nieto Monteagudo Carlos Gilberto, Álvarez Hurtado Lester, Cruz Hernández Yassel, Cruz Hernández Marlon. Trombosis venosa profunda y trombofilia congénita. Rev cuba anestesiol reanim [Internet]. 2021 Ago [citado 2024 Jul 27]

7. Finozzi Rosa, Álvarez Carla. Síndrome de Turner. Arch. Pediatr. Urug. [Internet]. 2022 Jun [citado 2024 Jul 27] ; 1 e307.

8. Gariza Ana C, Del Águila Carlos M, Falen Juan M, Rojas María I, Núñez Oswaldo, Chávez Eliana M et al . Crecimiento físico de niños con hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal durante los dos primeros años de vida en el Instituto Nacional de Salud del Niño. Acta méd. Peru [Internet]. 2019 Jul [citado 2024 Jul 27] ; 3 209-216.

9. Licourt Otero Deysi, Candelaria Gómez Belkys, PérezMartín Martha María, Hernández Triguero Yanet, Sainz Padrón Laisi, Díaz Hernández Ilena Aurora. Delineación epidemiológica y fenotípica de la distrofia miotónica de Steinert. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 Ago [citado 2024 Jul 28] .

10. Mina Romero Elizabeth, Álvarez Domínguez Sergio, Valencia Arana Carlos Andrés, Murúa Millán Oscar Abelardo, Piña Ramírez Luis Eduardo, Gómez Pérez María de Guadalupe. Síndrome de MayerRokitansky-Küster-Hauser. Acta méd. Grupo Ángeles [revista en la Internet]. 2022 Dic [citado 2024 Jul 27] ; 4 353-355.

11. Rivas Alpízar Elodia, Garcés Saborit Maidelín, Hernández Gutiérrez Caridad, Yanes Izray Odalis. Síndrome de Kallmann. Presentación de un caso. Medisur [Internet]. 2016 Dic [citado 2024 Jul 27] ; 6 780783.

12. Salcedo-Arellano María Jimena, Hagerman Randi J. , Martínez-Cerdeño Verónica. Síndrome X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento. Gac. Méd. Méx [revista en la Internet]. 2020 Feb [citado 2024 Jul 27] 1 60-66.

13. Téllez-Velasco Sergio, Salazar-López Ortiz Carlos Gerardo, Flores-Soto Oscar Enrique, Cuapio-Padilla Pedro, Salazar-Trujillo José Carlos. Síndrome del varón 46 XX. Reporte de un caso. Ginecol. obstet. Méx. [revista en la Internet]. 2021 [citado 2024 Jul 27] ; 2 176-181 .

14. -rombo, Caridad Llull, Hernández, Mercedes Fonseca, Rodríguez, Ileana García, Macías, Juan Carlos Yanes, González, Daymí Tió, Rayas. Yoandra León. Caracterización de



pacientes con fibrosis quística en consulta multidisciplinaria. Rev. Finlay [Internet]. 2020 Mar [citado 2024 Jul 27]; 33-40.

15. Vázquez, Manyeles Brito, García, Ángela Belkis Brito, García. Delvis Batista. Síndrome de Morris completo. Presentación de un caso. Rev. Finlay [Internet]. 2020 Mar [citado 2024 Jul 27] 1 56-61.