



# Polimorfismo cromosómico en ambos integrantes de una pareja infértil: Reporte de caso

## Chromosomal polymorphism in both partners of an infertile couple: Case report.

Gerardo Velázquez Cornejo,<sup>1</sup> Eugenia Irene Morán Orozco,<sup>1</sup> Fabiola Gallardo Gómez<sup>2</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** Con base en los informes más recientes de la Organización Mundial de la Salud (2020) se estima que hay 48 millones de parejas, o 186 millones de individuos, con algún problema de infertilidad. Los polimorfismos cromosómicos son variantes en las regiones heterocromáticas de los cromosomas y las no-codificantes de repeticiones en tándem de ADN condensado.

**CASO CLÍNICO:** Pareja con diagnóstico de infertilidad secundaria, de cuatro años de evolución, atendida en la Clínica de Reproducción Asistida del Hospital Español de México. La pareja logró dos embarazos espontáneos, el primero a los 20 años y a los 18 años del varón que terminó en aborto espontáneo del primer trimestre. El segundo embarazo se logró a los 40 años de la paciente y a los 38 años del compañero: resultó en una monosomía XO por lo que decidieron la interrupción en la semana 11. Ambos integrantes de esta pareja tenían un polimorfismo cromosómico 46 XX, 9qh+ ella y 46 XY, 9qh+, 16qh+ él.

**CONCLUSIÓN:** El caso clínico de infertilidad aquí reportado pone de manifiesto una posible relación entre los polimorfismos cromosómicos de la pareja con el origen de su mal desempeño reproductivo espontáneo y con el auxilio de técnicas de reproducción asistida. Ante la cada vez mayor frecuencia de estos polimorfismos en la población infértil parece prudente recomendar un cariotipo a una subpoblación de parejas con falla reproductiva con infertilidad inexplicable, factor masculino severamente alterado, pérdida gestacional recurrente y diagnóstico previo de aneuploidias.

**PALABRAS CLAVE:** Polimorfismo cromosómico; pareja infértil; monosomía; infertilidad; ICSI.

### Abstract

**BACKGROUND:** According to the latest World Health Organization reports (2020), there are an estimated 48 million couples or 186 million individuals with some form of infertility problem. Chromosomal polymorphisms are variants in heterochromatic regions of chromosomes and non-coding regions of tandem DNA repeats.

**CLINICAL CASE:** Couple with a diagnosis of secondary infertility, of four years' evolution, attended the Assisted Reproduction Clinic of the Hospital Español de México. The couple achieved two spontaneous pregnancies, the first at the age of 20 and in the male at the age of 18, which ended in a miscarriage in the first trimester. The second pregnancy was achieved at the patient's 40th birthday and the partner's 38th birthday: it resulted in an XO monosomy, so they decided to terminate the pregnancy at 11 weeks. Both members of this couple had a chromosomal polymorphism 46 XX, 9qh+ she and 46 XY, 9qh+, 16qh+ he.

**CONCLUSION:** The clinical case of infertility reported here highlights a possible relationship between the couple's chromosomal polymorphisms with the origin of their poor spontaneous reproductive performance and with the help of assisted reproductive

<sup>1</sup> Médico asociado.

<sup>2</sup> Residente de sexto año de Biología de la Reproducción Humana. Clínica de Reproducción Asistida del Hospital Español, Hisparep, Ciudad de México.

### Recibido:

### Aceptado:

### Correspondencia

**Este artículo debe citarse como:** Velázquez-Cornejo G, Morán-Orozco EI, Gallardo-Gómez F. Polimorfismo cromosómico en ambos integrantes de una pareja infértil: Reporte de caso. Reproducción (México) 2023; 14: 5 de diciembre: 1-8.

techniques. Given the increasing frequency of these polymorphisms in the infertile population, it seems prudent to recommend karyotyping to a subpopulation of couples with unexplained reproductive failure, severely altered male factor, pregnancy loss and infertility.

**KEYWORDS:** Chromosomal polymorphism; infertile couple; monosomy; infertility; ICSI.

## ANTECEDENTES

La infertilidad es un componente crítico de la salud reproductiva y una prioridad de salud pública global de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se estima que 48 millones de parejas o 186 millones de individuos se encuentran afectados por la infertilidad (OMS, 2020).<sup>1</sup> Cada año, en el mundo se llevan a cabo más de 1.5 millones de ciclos de FIV-ICSI y cada día, al parecer, habrán de practicarse más (ESHRE, 2020).<sup>2,3</sup>

Los polimorfismos cromosómicos son variantes en las regiones heterocromáticas de los cromosomas y las regiones heterocromáticas son las regiones no-codificantes de repeticiones en tándem de ADN condensado. Al parecer, las variaciones dentro de estas regiones carecen de efectos fenotípicos y, por ello, se caracterizan en polimorfismos. Estas variantes heredadas “normales” incluyen: segmentos heterocromáticos, satélites, tallos satelitales y ciertas inversiones. Los heteromorfismos “representan regiones microscópicamente visibles en los cromosomas variables en tamaño (incluso del doble), morfología y propiedades de tinción en diferentes individuos.<sup>4</sup> Si bien estas regiones no codificantes se consideraban áreas “desprovistas de genes” ahora se sabe que tienen un papel funcional, de modo que estas secuencias de ADN

tienen participación en la supresión de genes al silenciar la transcripción de eucromatina, lo que puede llevar a una expresión fenotípica adversa.<sup>5</sup>

Para los cromosomas no acrocéntricos, las variaciones suelen ocurrir en las regiones de heterocromatina de los cromosomas 1, 9, 16 y Y, que son los de mayor bloque de heterocromatina constitutivo en los brazos q. Para los cromosomas acrocéntricos, las variantes se producen en los satélites y tallos de satélite de los cromosomas 13, 14, 15, 21, 22.<sup>6</sup>

La prevalencia de polimorfismos cromosómicos en la población infertil es de 3 a 5 veces más alta que en la población general.<sup>7</sup> Los resultados de técnicas moleculares avanzadas sugieren que ciertos genes asociados con infertilidad se encuentran en las regiones de heterocromatina donde pueden experimentar activación transcripcional en respuesta al estrés ambiental.<sup>5,7</sup> Esto sucede, sobre todo, cuando disminuyen las tasas de fertilización, escisión embrionaria, embriones de buena calidad, embarazos clínicos, embarazos en curso y partos. Los polimorfismos cromosómicos en mujeres afectan los desenlaces solo al reducir la tasa de escisión embrionaria.<sup>5</sup> Liang y su grupo observaron que los polimorfismos cromosómicos masculinos influyen negativamente en las tasas de fertilización de los ciclos de fertilización in vitro.<sup>8</sup> Está descrito



que las parejas con polimorfismos cromosómicos también parecen tener un aumento de embriones multinucleados (un blastómero con más de un solo núcleo interfásico) que se asocian con un desarrollo deficiente del embrión y desenlaces adversos durante la fertilización in vitro.<sup>9</sup>

Las variaciones en la longitud de la heterocromatina o en la estructura de los cromosomas humanos son hallazgos comunes durante la evaluación citogenética convencional con el uso de métodos clásicos de bandeo. Los cromosomas con grandes bloques de heterocromatina constitutiva (1, 9, 16 y Y) es frecuente que tengan participación en estas variaciones. Las variantes incluyen diferentes patrones de longitud de los bloques de heterocromatina (marcados como qh+ o qh-) o, incluso, la inversión de un bloque entero de heterocromatina. La variante de inversión más común es inversión (9) (p12q13).<sup>10,11</sup>

En un metanálisis de cinco estudios de cohorte con 9,659 pacientes, Madara y su grupo<sup>3</sup> reportaron que las pacientes con polimorfismos cromosómicos tuvieron una tasa de aborto más alta en comparación con quienes no los tenían (RR 1.54; IC95%: 1.19-1.98); en los hombres se encontró una asociación no significativa (RR 0.96; IC95%: 0.64-1.4) y en parejas un RR 1.93 e IC95%: 0.32-11.83. Esto indica que el efecto al parecer es género-dependiente. No hubo asociación entre polimorfismos cromosómicos y una tasa más alta de embarazo bioquímico, clínico, en evolución o parto pretérmino y nacido vivo.

En un estudio retrospectivo, de cohorte, Šipek y colaboradores compararon la incidencia de variantes de la heterocromatina en 1036 individuos con falla reproductiva con un grupo control de 995 fetos sanos de quienes se obtuvo el cariotipo prenatal indicado solo con base en la edad avanzada de las madres. Las variantes de heterocromatina ocurrieron con más frecuencia en el grupo de falla reproductiva que en el grupo control ( $p = 0.006$ ). Con respecto a cromosomas

individuales, las variantes del cromosoma 9 fueron las que se encontraron con más frecuencia en los grupos de estudio y control; la diferencia más significativa entre ambos grupos fue para la variante 9qh+ ( $p = 0.026$ ). Los autores mencionaron que aunque los desenlaces son estadísticamente significativos, la causa de este fenómeno sigue desconociéndose.

Las variantes de la heterocromatina también se han asociado con infertilidad masculina, como lo reportan Collodel y coautores,<sup>12</sup> quienes estudiaron la calidad espermática de 18 hombres con una inversión del cromosoma 9 y encontraron una variedad de efectos, desde azoospermia a morfología, motilidad y segregación meiótica sumamente afectadas.

Enseguida se reporta el caso de una pareja con infertilidad en la que ambos tenían polimorfismo cromosómico, quizá causante de un mal desenlace reproductivo.

### CASO CLÍNICO

Pareja con diagnóstico de infertilidad secundaria, de cuatro años de evolución, atendida en la Clínica de Reproducción Asistida del Hospital Español de México. La paciente tenía 41 años y el compañero 39, sin ningún antecedente familiar ni personal de interés, excepto haberse embarazado a los 20 años que culminó en un aborto espontáneo. Alrededor de un año después del inicio en consulta de Medicina de la Reproducción se logró, espontáneamente, el segundo embarazo. Por edad de la madre se les recomendó la prueba de ADN fetal a las 10 semanas de gestación, con reporte de cariotipo 45 X0, correspondiente a un síndrome de Turner. Luego de recibir el correspondiente asesoramiento genético la pareja decidió la interrupción voluntaria del embarazo.

Las únicas alteraciones detectadas en la evaluación de infertilidad fueron, en el caso de la paciente, concentraciones de hormona

estimulante de tiroides (TSH) de 3.06 mUI/L y cuantificación de hormona antimülleriana (AMH) de 2.8 ng/mL, con un conteo folicular normal determinado por ultrasonido endovaginal en fase folicular temprana. En relación con el factor masculino la espermatobioscopia directa reportó una morfología espermática normal del 3%, con diagnóstico de teratozoospermia; el resto de valores se encontraron dentro de parámetros normales. Por el antecedente del embarazo con embrión aneuploide se decidió solicitar un cariotipo a ambos, que se reportó con: 46 XX, 9qh+ para la paciente (**Figura 1**) y 46XY, 9qh+, 16qh+ para el compañero. **Figura 2**

Con base en lo anterior se propuso un tratamiento de reproducción asistida mediante inyección intracitoplasmática (ICSI) y diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidias (PGT-A).

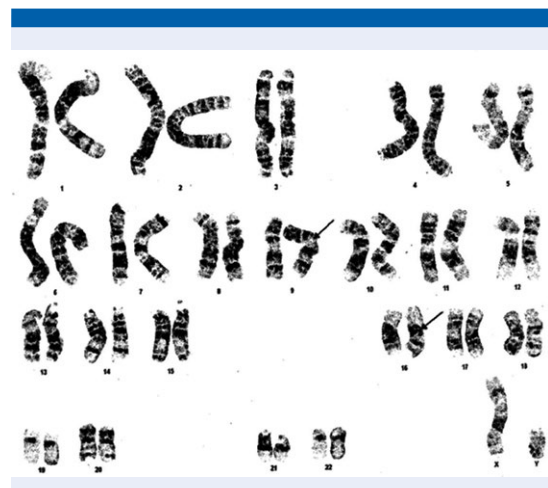
El tratamiento se inició con 50 mcg de levotiroxina al día para obtener una TSH inferior a 2.5 mUI/mL. Posteriormente se procedió a la estimulación ovárica controlada con hormona folículo estimulante recombinante (rFSH, Gonalf, 150UI, Merck) y gonadotropina menopáusica humana (Merional, 150 UI, IBSA Corne) y protocolo flexible con un antagonista de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, Cetrotide 0.25mg, Merck), que se inició al encontrar folículos de 14 mm. Para la maduración ovocitaria se indicó gonadotropina coriónica humana (hCG, 10,000 UI, Choriomon, IBSA, Corne) cuando los folículos alcanzaron 18 mm de diámetro. La aspiración folicular se llevó a cabo 34 horas después y se obtuvieron 6 ovocitos (3 metafase II (MII), 1 metafase I (MI) y 2 vesículas germinales (VG)). Los tres ovocitos MII se inseminaron mediante ICSI y solo dos fertilizaron correctamente. Los dos embriones tenían bloqueo de su desarrollo: uno en día 3 y el otro en día 4, con lo que se dio por terminado el ciclo. **Figura 3**

Debido al desenlace se propuso a la pareja optar por un ciclo con células donadas, particular-



**Figura 1.** Cariotipo 46, XX, 9qh+.

En el cromosoma número nueve se observó la variante estructural (qh+). La presencia de estructuras anormales muy pequeñas de los cromosomas pueden ser indistinguibles con esta técnica.



**Figura 2.** Cariotipo 46, XY, 9qh+, 16qh+.

En el cromosoma número nueve se observó la variante estructural (qh+) y en el cromosoma número dieciséis (qh+).

mente semen donado porque, en el caso del varón existían dos variantes cromosómicas, sin



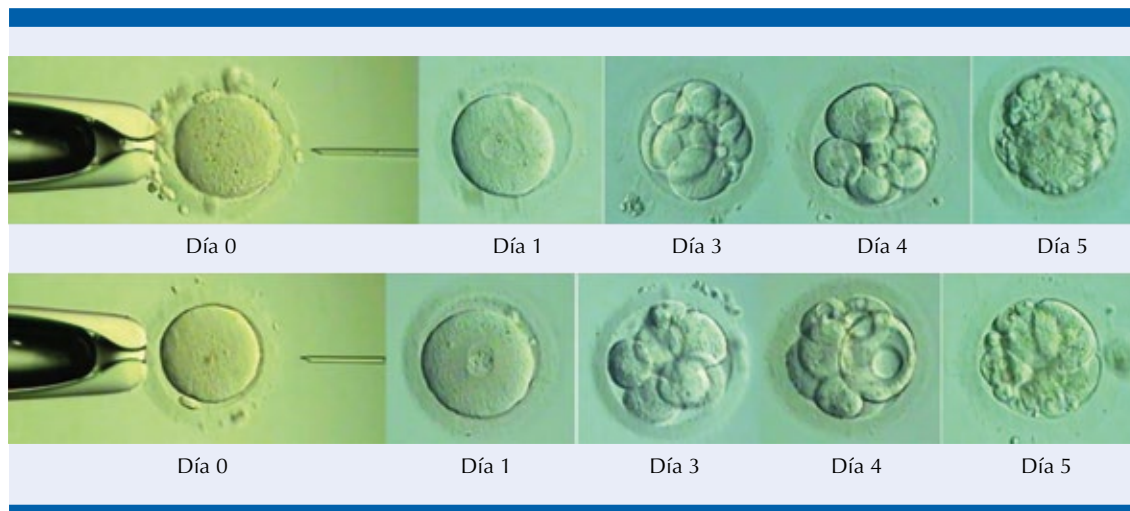
**Figura 3.** Desarrollo embrionario no óptimo posterior a primer ciclo de estimulación.

descartar la posibilidad de ovocitos donados o donación de ambas células. La pareja rechazó las opciones y decidieron que se llevara a cabo un nuevo ciclo con sus propias células.

El nuevo ciclo transcurrió en condiciones similares, con el mismo esquema de estimulación ovárica. En la captura ovular se obtuvieron 7 ovocitos MII que se inseminaron mediante ICSI, de los que fertilizaron correctamente 3, pero detuvieron su desarrollo en los días 2, 3 y 4, respectivamente. El desenlace fue similar y no fue posible obtener ningún blastocisto. **Figura 4**

## DISCUSIÓN

La pareja estudiada logró dos embarazos espontáneos, el primero a los 20 años y a los 18 años del varón que terminó en aborto espontáneo del primer trimestre. El segundo embarazo se logró a los 40 años de la paciente y a los 38 años del compañero: resultó en una monosomía X0 por lo que decidieron la interrupción en la semana 11. Ambos integrantes de esta pareja tenían un polimorfismo cromosómico 46 XX, 9qh+ ella y 46 XY, 9qh+, 16qh+ él, lo que a todas luces es una coincidencia rara. Además, la pareja tuvo



**Figura 4.** Desarrollo embrionario no óptimo posterior a segundo ciclo de estimulación. Se observan embriones con desarrollo asincrónico, asimétricos y multifragmentados no vitrificables ni transferibles por las características morfológicas.



un mal desenlace con las técnicas de reproducción asistida, lo que coincide con lo reportado por Liang y su grupo, quienes comunicaron los efectos de los polimorfismos cromosómicos de diferentes géneros en los desenlaces de tratamientos de alta complejidad como FIV-ICSI. Se encontró una tasa de fertilización significativamente más baja en el grupo donde el polimorfismo cromosómico era masculino en comparación con los grupos de polimorfismo cromosómico femenino y cariotipos normales (56.68%, 78.02% y 71.74%, respectivamente); que fueron estadísticamente significativos en comparación con el polimorfismo masculino en contraposición con el femenino ( $p < 0.001$ ).<sup>8</sup>

Varios autores han reportado un incremento en la tasa de abortos en parejas infértiles, asociado con polimorfismos cromosómicos, como en la pareja del caso.

En el metanálisis de Madara y su grupo<sup>2</sup> se reporta que las pacientes con polimorfismos cromosómicos tuvieron una tasa de aborto más alta en comparación con quienes no los tenían (RR 1.54; IC95%: 1.19-1.98). Del mismo modo, Cheng y coautores,<sup>13</sup> en su estudio de cohortes que incluyó a 19,950 pacientes, reportaron una incidencia significativamente más alta de polimorfismos en el total de pacientes infértiles. En los grupos control y de infertilidad tubaria se reportaron tasas de aborto más altas en mujeres con polimorfismos cromosómicos que en mujeres con cariotipo normal (4.95% en comparación con 0.96%;  $p = 0.001$  y 6.17 en comparación con 1.08%;  $p = 0.001$ ). Si bien la asociación entre polimorfismos cromosómicos y los problemas reproductivos ha resultado ser significativa, los mecanismos que causan esta asociación aún no ha sido posible aclararlos. Se han propuesto alteraciones en la división celular meiótica a través de mecanismos como la recombinación aneusómica y el efecto intercromosómico, especialmente para las inversiones del cromosoma 9.<sup>11</sup>

Aunque la coincidencia de polimorfismos cromosómicos en ambos integrantes de la pareja es rara, hay reportes, como el de Srebniak y colaboradores<sup>14</sup> de una pareja en la que el hombre tenía una inv (2) e inv (9) y la mujer 16qh+. Ellos concluyeron que el cariotipo del hombre pudo ser la posible razón de su infertilidad. Si bien el examen del semen del hombre en el caso aquí reportado fue casi normal, a excepción de la alteración de la morfología espermática (3%), no puede descartarse la participación del gameto masculino en este caso porque era él quien tenía dos de estos polimorfismos cromosómicos.<sup>15</sup>

El mal desenlace reproductivo de esta pareja podría, con base en lo comentado, ser consecuencia de los polimorfismos cromosómicos en ambos. Li y su grupo<sup>16</sup> investigaron los desenlaces de 1335 parejas infértiles tratadas mediante FIV-ICSI en correlación con tres tipos de polimorfismo cromosómico (1/9/16 qh±, polimorfismos D/G e inv [9]). La inv(9) y los polimorfismos cromosómicos del grupo D/G relacionados con infertilidad femenina llevaron a una tasa significativamente más baja de división de dos pronúcleos (86.44% en comparación con 97.58% y 90.67% en contraposición con 97.58%, respectivamente,  $p < 0.05$ ) en pacientes tratadas con FIV; la inv(9) adversamente incrementó la tasa de aborto, en tratadas con FIV (21.4% en comparación con 3.0%,  $p < 0.05$ ) o tratadas con ICSI (50.0% en comparación con 2.0%,  $p < 0.05$ ) en mujeres (23.08% en comparación con 2.87%,  $p < 0.05$ ) o portadores masculinos (44.8% en comparación con 23.69%,  $p < 0.05$ ). Para los grupos D/G, ICSI puede incrementar la tasa de implantación (44.8% en comparación con 23.69%,  $p < 0.05$ ) y tasa de embarazo clínico (78.6% en comparación con 40.65%,  $p < 0.05$ ). 1/9/16qh ± no tienen, aparentemente, efecto adverso en los desenlaces clínicos de los pacientes.

Con la información previa parece claro que los polimorfismos cromosómicos son más frecuentes



en pacientes infértiles y que se asocian con alteraciones específicas en hombres y mujeres y con desenlaces reproductivos adversos espontáneos o mediante técnicas de reproducción asistida, como sucedió en la pareja del caso.

Sin duda se requieren estudios que permitan una identificación y descripción más detallada de las variantes de la heterocromatina mediante métodos citogenéticos moleculares, que permitan explicar los posibles mecanismos implicados en la asociación entre estas variantes y la infertilidad. Yasemin y su grupo compararon las frecuencias de los heteromorfismos individuales en pacientes con las indicaciones de infertilidad, aborto espontáneo recurrente y fracaso de la fertilización in vitro, porque los análisis de FISH y microarrays no se practicaron de forma rutinaria para la infertilidad no se pueden excluir las translocaciones, las microdeleciones y las microduplicaciones. Se observó un aumento de 2.2 veces el riesgo de fracaso de la fertilización in vitro en los hombres con variantes del cromosoma 13 y 21 y en los casos con un heteromorfismo y antecedente de una descendencia anormal previa, definida como un hallazgo de ultrasonido anormal sin tener desenlaces perinatales; por esto es complicado evaluar la capacidad de heredar.<sup>17</sup>

## CONCLUSIONES

El caso clínico de infertilidad aquí reportado pone de manifiesto una posible relación entre los polimorfismos cromosómicos de la pareja con el origen de su mal desempeño reproductivo espontáneo y con el auxilio de técnicas de reproducción asistida. Ante la cada vez mayor frecuencia de estos polimorfismos en la población infértil parece prudente recomendar un cariotipo a una subpoblación de parejas con falla reproductiva con infertilidad inexplicable, factor masculino severamente alterado, pérdida gestacional recurrente y diagnóstico previo de aneuploidias.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization: WHO. (2023). Esterilidad. [www.who.int. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/infertility](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/infertility)
2. ESHRE. ART fact sheet January 2022. 2022;(january):1-2.
3. Madara SB, Ralapanawe H, Himashi RH, Gimhani R, Weerakkody, Papadopoulou A, Gallos I. Chromosomal polymorphisms in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Human Fertility (Camb)* 2023; 26 (3): 687-98. doi:10.1080/14647273.2022.2051614
4. Malgorzata K, et al. Chromosome abnormalities without phenotypic consequences. *J Appl Genet* 2007; 48 (2): 2007:157-66. doi:10.1007/BF03194674
5. Schaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M. ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013), published in collaboration with 'Cytogenetic and Genome Research' 2012.
6. Xiaojin Feng, et al. Acrocentric chromosome polymorphic variants on chinese female have possible association with unexplained recurrent pregnancy loss. *Reprod Sci* 2021; 28 (2): 575-84. doi: 10.1007/s43032-020-00332-1
7. Xu X, Zhang R, Wang W, Liu H, et al. The effect of chromosomal polymorphisms on the outcomes of fresh IVF/ICSI-ET cycles in a chinese population. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2016; 33 (11): 1481-86. doi:10.1007/s10815-016-0793-2
8. Liang J, et al. Effect of chromosomal polymorphisms of different genders on fertilization rate of fresh IVF-ICSI embryo transfer cycles. *Reprod BioMed Online* 2014; 29 (4): 436-44. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.06.011
9. Sun L, Chen ZH, Yang L, Yi CX, et al. Chromosomal polymorphisms are independently associated with multinucleated embryo formation. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35: 149-56.
10. Hsu LY, Benn PA, Tannenbaum HL, Perlis TE, Carlson AD. Chromosomal polymorphisms of 1, 9, 16, and Y in 4 major ethnic groups: a large prenatal study. *Am J Med Genet* 1987; 26 (1): 95-101. doi: 10.1002/ajmg.1320260116
11. Antonín Šípek Jr, et al. Heterochromatin variants in human karyotypes: a possible association with reproductive failure. *Reproductive BioMedicine Online* 2014; 29: 245-50. doi:10.1016/j.rbmo.2014.04.021
12. Collodel G, Moretti E, Capitani S, Piomboni P, Anichini C, Estenoz M, et al. TEM, FISH and molecular studies in infertile men with pericentric inversion of chromosome. *Andrologia* 2006; 38: 122-27. doi: 10.1111/j.1439-0272.2006.00725.x
13. Cheng R, Ma Y, Nie Y, Qiao X, Yang Z, Zeng R, et al. Chromosomal polymorphisms are associated with female infertility and adverse reproductive outcomes after infertility treatment: a 7-year retrospective study. *Reprod Biomed Online* 2017; 35 (1): 72-80. doi:10.1016/j.rbmo.2017.03.022
14. Srebnik M, Wawrzkiwicz A, Wiczowski A, Ka Zmierczak W, Olejek A. Subfertile couple with inv (2), inv (9) and 16qhp. *J Appl Genet* 2004; 45: 477-9.

15. Hong Y, Zhou YW, Tao J, Wang SX, Zhao XM. Do polymorphic variants of chromosomes affect the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer treatment? Hum Reprod. 2011;26(4):933–40. doi: 10.1093/humrep/deq33
16. Sai-jiao Li. Chromosomal polymorphisms associated with reproductive outcomes after IVF-ET. Journal of Assisted Reproduction and Genetics (2020) 37:1703–1710. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01793-8>
17. Yasemin Karaca et al. Co-occurrences of polymorphic heterochromatin regions of chromosomes and effect on reproductive failure. Reprod Biol 2020; 20 (1): 42-47. doi: 10.1016/j.repbio.2019.12.006