



## La evaluación genética del hombre infértil

Estimado Editor:

**L**eí con gran interés el artículo: *Una visión actual de la infertilidad masculina*.<sup>1</sup> En esta carta quisiera ampliar la información de los estudios genéticos sugeridos a los pacientes con insuficiencia testicular primaria: “realizar cariotipo y determinación de micropérdidas del cromosoma Y en AZF a,b,c, así como algunos estudios especiales donde se determina el DAZ y el d mediante PCR.”<sup>1</sup>

El cariotipo 47,XXY o síndrome de Klinefelter es la alteración cromosómica más frecuente en recién nacidos vivos masculinos y la alteración genética más frecuente en hombres azoospermicos. Por tanto, el cariotipo es una prueba indispensable en el abordaje de la falla testicular, ya que permite diagnosticar el síndrome de Klinefelter y otras alteraciones cromosómicas como la etiología de infertilidad. En México el cariotipo se realiza de manera rutinaria en el manejo especializado de estos pacientes. No obstante, la presencia de mosaicos celulares 46,XY en sangre u otros tejidos en pacientes 47,XXY es de utilidad clínica. Encontrar estas líneas normales aumenta la posibilidad de encontrar espermatozoides en la biopsia testicular, por tanto, realizar *FISH* (fluorescent *in situ* hybridization) para cromosomas X y Y es un estudio complementario.

La otra prueba recomendada es la búsqueda de microdeleciones del Y (MDY), que corresponden a la segunda alteración genética más frecuente en pacientes con falla testicular, correspondiendo a ~15% de los pacientes con azoospermia y oligozoospermia severa.<sup>3</sup> En pacientes mexicanos, MDY se han reportado en 12% de los pacientes azoospermicos y 14.3% de los pacientes

con oligozoospermia severa.<sup>4</sup> Las MDY son deleciones de Yq que no son visibles en el cariotipo y que para su diagnóstico se requieren técnicas moleculares. Estas deleciones ocurren normalmente *de novo* y generan infertilidad en los pacientes portadores, pero al usar técnicas de reproducción asistida existe un riesgo de transmisión al 100% de los hijos varones.

En el Y existe una región denominada *Azoospermia Factor Region* (AZF) en Yq11.2, dividida en tres zonas AZFa, AZFb y AZFc y contiene varios genes relacionados con la espermatogénesis, incluyendo las 4 copias del gen *DAZ* (Deleted in AZoospermia).<sup>3</sup> Los genes *DAZ* codifican para proteínas que interactúan con RNA y son necesarias para la espermatogénesis, estos genes se encuentran en 2 clústers en la zona AZF, cada uno comprendiendo un par invertido, *DAZ1* está pareado con *DAZ2* en AZFb/c y *DAZ3* está pareado con *DAZ4* en AZFc.<sup>3</sup> Las MDY eliminan estos genes, por tanto, el análisis de los genes *DAZ* se refiere específicamente a buscar el número de copias de *DAZ* presentes en el cromosoma Y, ya que en las microdeleciones parciales de AZF como las deleciones *gr/gr*, sólo se eliminan dos copias de estos genes. Sin embargo, aún no es clara la relevancia clínica de estas deleciones parciales ya que también se encuentran en hombres fértiles. La existencia de la zona AZFd,<sup>4</sup> propuesta en 1999, no fue corroborada en estudios posteriores y actualmente se considera que se encuentra dentro de la zona AZFc.<sup>5</sup>

Las MDY pueden eliminar cada una de las zonas: AZFa, AZFb o AZFc o AZFb+AZFc simultáneamente, el tipo de deleción tiene relevancia clínica. Las microdeleciones más frecuentes son las deleciones de la zona AZFc (60%) donde el fenotipo testicular es oligozoospermia severa y/o azoospermia, pero existen

posibilidades de encontrar espermatozoides en la biopsia testicular en cerca del 50% de los pacientes.<sup>5</sup> Las de la zona AZFb y la AZFb+c son mucho menos frecuentes y los pacientes generalmente tienen arresto meiótico donde es casi imposible encontrar espermatozoides. Las microdeleciones de la zona AZFa son las más raras, donde se han descrito pocos pacientes y están relacionadas con un fenotipo testicular de síndrome de sólo células de Sertoli, donde las posibilidades de encontrar espermatozoides son nulas.<sup>2,5</sup>

Existe una guía de laboratorio publicada por la EAA y el EMQN que recomienda la utilización de los marcadores genéticos denominados *sequence tagged sites* (STSs) para la zona AZFa (sY84, sY86), AZFb (sY127, sY134) y AZFc (sY254, sY255), que en general detectan 95% de las mutaciones de relevancia clínica.<sup>5</sup> Por tanto, los estudios en los pacientes con falla testicular son indispensables que sean realizados de acuerdo a estos lineamientos.

En conclusión, como se reconoce en el artículo de la Dra. Tapia,<sup>1</sup> la contribución de la genética en el hombre infértil con falla testicular cada vez toma más relevancia. Consecuentemente en el manejo de estos pacientes es necesario trabajar en conjunto con el genetista para asegurar que los pacientes tengan un asesoramiento

genético adecuado, especialmente cuando se someterán a técnicas de reproducción asistida.

**Dr. Raul E Piña-Aguilar**

*Servicio de Genética Médica, Centro Médico  
Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.  
rpina.a@hotmail.com*

---

#### REFERENCIAS

1. Tapia-Serrano R. Una visión actual de la infertilidad masculina. *Rev Med Reprod* 2012;4:103-109.
2. Navarro-Costa P, Plancha CE, Gonçalves J. Genetic dissection of the AZF regions of the human Y chromosome: thriller or filler for male infertility? *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:936569
3. Martínez-Garza SG, Gallegos-Rivas MC, Vargas-Maciél M, Rubio-Rubio JM, et al. Genetic screening in infertile Mexican men: chromosomal abnormalities, Y chromosome deletions, and androgen receptor CAG repeat length. *J Androl* 2008;29:654-660.
4. Kent-First M, Muallem A, Shultz J, Pryor J, et al. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection. *Mol Reprod Dev* 1999;53:27-41.
5. Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl* 2004;27:240-249.